T H E S E

PRESENTEE

A L'UNIVERSITE PARIS VI

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Alain BELLON-GRONNIER

SYNTHESES D'ACIDES GRAS MARQUES AU CARBONE 14 DANS LE GROUPEMENT METHYLE

Soutenue le 6 mars 1973, devant la Commission d'Examen

MM. H. NORMANT — Président

P. CADIOT
L. PICHAT — Examinateurs

T H E S E

PRESENTEE

A L'UNIVERSITE PARIS VI

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Alain BELLON-GRONNIER

SYNTHESES D'ACIDES GRAS MARQUES AU CARBONE 14 DANS LE GROUPEMENT METHYLE

Soutenue le 6 mars 1973, devant la Commission d'Examen

MM.	H. NORMANT	Président
	P. CADIOT	Examinateurs
	L. PICHAT	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

AVANT - PROPOS

Ces travaux ont été réalisés dans les laboratoires du Service des Molècules Marquées au Centre d'Etudes Nucléaires de Saclay.

J'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur PICHAT qui m'a reçu dans son Service et proposé le présent sujet. Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance pour avoir si justement guidé mon travail.

Je remercie Monsieur NORMANT d'avoir bien voulu accepter de suivre l'avancement de ces travaux et de présider la Commission d'Examen ainsi que Monsieur CADIOT d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Je remercie enfin tous ceux qui m'ont aidé au cours de la réalisation de ce travail, et en particulier mes camarades de laboratoire.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548022_0004

TABLE DES MATIERES

- INTRODUCTION

- GENERALITES SUR LA SYNTHESE DES MOLECULES MARQUEES

I - GENERALITES

II - MESURE DE LA RADIOACTIVITE

1 - Mesure en chambre d'ionisation

2 - Mesure par scintillation liquide

3 - Mesure par Bremsstrahlung

III - LES CONTROLES DE PURETE RADIOCHIMIQUE

1 - Chromatographie sur papier, chromatographie en couche mince

1.1 - Radiochromatographie

1.2 - Autoradiographie

2 - Chromatographie en phase vapeur

- CHAPITRE I - RECHERCHE D'UNE METHODE DE SYNTHESE DES ACIDES GRAS SATURES MARQUES AU CARBONE 14 DANS LE GROUPEMENT METHYL

I - SYNTHESES DES ACIDES GRAS SATURES MARQUES AU CARBONE 14

II - LES DIFFERENTES METHODES DE SYNTHESE ESSAYEES

Généralités

A. Réaction de méthylation par les dérivés organo-cuivriques

1 - Principe de la méthode

2 - Utilisation de la méthode

Partie expérimentale

1 - Préparation du bromo-11 undécanoate de méthyle

2 - Préparation de l'iodo-11 undécanoate de méthyle

3 - Préparation du laurate de méthyle

4 - Préparation du tétrakis [iodo-triphénylphosphine cuivre (I)]

5 - Description d'un essai-type de méthylation

6 - Résultats des différents essais

B. Réaction de méthylation d'un acétylure argentique

1 - Principe de la méthode

2 - Application de la méthode et analyse des résultats

Partie expérimentale

1 - Undécyne-10 oate de méthyle

2 - Description des essais réalisés

C. Métallation d'un alcyne-1 par un organo-lithien

Analyse et discussion des résultats

1 - Résultats des différents essais.

2 - Discussion des résultats obtenus

Partie expérimentale

1 - N-N diméthylundécyne-10 amide

2 - Hexadécanone-5

3 - Pentadécanone-5

4 - Description d'un essai-type

5 - Isolement, purification et analyse des deux produits secondaires

D. Métallation d'un alcyne-1 par un métal alcalin en milieu HMPT

1 - Description de la méthode

2 - Analyse et discussion des résultats

2.1 - Métallation de la triple liaison

2.2 - Réduction de la triple liaison

2.3 - Isomérisation de la triple liaison

2.4 - Métallation en α du groupement carbonyle

3 - Conclusion

Partie expérimentale

1 - Description d'un essai-type

2 - Différents essais réalisés (conditions expérimentales)

3 - Résultats des différents essais

4 - Analyse C P V

5 - Purification du N-N-diméthylundécyne-9 amide et du N-N-diméthyl (méthyl-2)-undécyne-9 amide en C P V P

E. Métallation d'un alcyne-1 par l'amidure de sodium

Partie expérimentale

1 - Essais de métallation du N-N-diméthylundécyne-10 amide par l'hydrure de sodium

2 - Métallation du N-N-diméthylundécyne-10 amide par l'amidure de sodium

2.1 - Description d'un essai-type

2.2 - Résultats expérimentaux

2.3 - Calcul du rendement de la réaction en acide laurique

III - SYNTHESE DE L'ACIDE LAURIQUE ^{14}C-12

1 - Synthèse de I $^{14}CH_3$

2 - Synthèse de l'acide laurique ^{14}C-12 à faible activité spécifique

3 - Synthèse de l'acide laurique ^{14}C-12 à haute activité spécifique

Partie expérimentale

1 - Description des synthèses de l'iodure de méthyle ^{14}C

1.2 - Synthèse du méthanol ^{14}C

1.3 - Préparation de l'iodure de méthyle

2 - Synthèse d'acide laurique ^{14}C-12 faiblement actif

3 - Synthèse d'acide laurique ^{14}C-12 à haute activité spécifique

- CHAPITRE II - GENERALISATION DE LA METHODE DE SYNTHESE : SYNTHESE DES ACIDES PALMITIQUE ET STEARIQUE ω-^{14}C

1 - Synthèse de l'acide ^{14}C-16

2 - Synthèse de l'acide stéarique ^{14}C-18

3 - Conclusions

Partie expérimentale

1 - Première synthèse du N-N-diméthylpentadécyne-14 amide

1.1 - Acide dibromo-14,15 pentadécanoïque

1.2 - Acide pentadécyne-14 oïque

1.3 - N-N diméthylpentadécyne-14 amide

2 - Deuxième synthèse du N-N diméthylpentadécyne-14 amide

3 - Synthèses de l'acide palmitique ^{14}C-16

3.1 - Essai à blanc

3.2 - Essai traceur

3.3 - Essai actif

4 - Synthèses du N-N-diméthyl-heptadécyne-16 amide

4.1 - Premier essai (acide heptadécyne-16 oïque)

4.2 - Deuxième essai

4.3 - Synthèse définitive du N-N diméthyl-heptadécyne-16 amide

5 - Synthèse de l'acide stéarique ^{14}C-18

5.1 - Essai à blanc

5.2 - Premier essai traceur

5.3 - Deuxième essai traceur

- CHAPITRE III - ESSAIS DE SYNTHESE DE L'ACIDE LINOLEIQUE ^{14}C-18

A. Bibliographie sommaire de la synthèse des acides gras insaturés ^{14}C

B. Les synthèses classiques de l'acide linoléique

1 - Synthèse de Raphael et Sondheimer

2 - Synthèse de Gensler et Thomas

3 - Synthèse de Walborsky, Davis et Howton

4 - Synthèse de Osbond, Philpott et Wickens

5 - Synthèse de Ames et Islip

6 - Synthèse de Gaudemaris et Arnaud

C. Description d'une méthode de synthèse de l'acide linoléique

1 - Synthèse du bromo-1 octyne-2

2 - Synthèse de l'acide linoléique

D. Essais à blanc préliminaires

1 - Le diméthylamide de l'acide linoléique

2 - N-N diméthyldécyne-9 amide

3 - Bromo-1 octyne-2

4 - Essais de semi-réduction sélective (forme cis) des dérivés acétyléniques

4.1 - Hydrogénations catalytiques sur palladium

4.1.1 - Arrêt de la réaction au stade éthylénique

4.1.2 - Influence de la quantité de quinoléine sur la vitesse de semi-réduction

4.2 - Réduction par hydroboration

5 - Essais de condensation des deux chaînes carbonées

Partie expérimentale

E. Essais traceurs de synthèse de l'acide linoléique ^{14}C-18

1 - Les deux premiers essais traceurs

Partie Expérimentale

2 - Mise au point de quelques stades intermédiaires

2.1 - Le clivage des éthers tétrahydropyranniques

2.2 - Utilisation des tosylates

Partie expérimentale

3 - Nouveaux essais traceurs

3.1 - Introduction

3.2 - n-pentanol-1 ^{14}C-5

3.3 - p-toluène sulfonate de n-pentyle ^{14}C-5

3.4 - Purification du p-toluène-sulfonate de n-pentyle ^{14}C-5

3.5 - Octyne-2 ol-1 ^{14}C-8

Partie expérimentale

F. Essais de synthèse de l'acide linoléique ^{14}C-18 à haute activité spécifique

1 - Premier essai à haute activité spécifique

2 - Deuxième essai à haute activité spécifique

2.1 - n-pentanol-1 ^{14}C-5

2.2 - Réaction du n-pentanol ^{14}C-5 avec le chlorure de p-toluène-sulfonyle

2.3 - p-toluène-sulfonate de N-(n-pentyl ^{14}C-5)-pyrinidium

2.4 - Chloro-1 pentane ^{14}C-5

2.41 - Essais de C-alcoylation d'un halogène acétylénique par le magnésien du chlorure de n-pentyle ^{14}C-5

2.411 - Préparation du (chloro-1' propyne-1' yloxy - 3')-2 tétrahydropyranne

2.412 - Condensation d'un organo-magnésien aliphatique sur un éther β-(chloro-acétylénique)

2.42 - Préparation du p-toluène-sulfonate de n-pentyle ^{14}C-5

2.5 - Acide linoléique ^{14}C-18

2.6 - Bilan de la radioactivité du second essai de synthèse

Partie expérimentale

1 - Premier essai de synthèse à haute activité spécifique

1.1 - Alcool amylique ^{14}C-5

1.2 - p-toluène-sulfonate de n-pentyle ^{14}C-5

1.3 - Bromo-1 octène-2 ^{14}C-8

2 - Deuxième essai de synthèse à haute activité spécifique

2.1 - (pentyne-3' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne

2.2 - Analyse des produits volatils

2.3 - Alcool amylique ^{14}C-5

2.4 - p-toluène sulfonate de N-(pentyl ^{14}C-5)-pyridinium

2.41 - Préparation du composé inactif

2.42 - Réaction avec l'alcool benzylique

2.43 - Rupture de l'hétérocycle pyridinium

2.5 - Chlorure de n-pentyle ^{14}C-5

2.51 - (Chloro-1' propyne-1' yloxy-3')-2 tétrahydropyranne

2.511 - Synthèse par le (dichloro-1',2' propène-2' yloxy-1')-2 tétrahydro-pyranne

2.512 - Synthèse par le chloro-3 propyne-2 ol-1

2.52 - Condensation de n-C_4H_9 Mg Cl avec le (chloro-1' yloxy-3')-2 tétrahydropyranne

2.521 - Formation du magnésien de n-C_4H_9 Cl

2.522 - Condensation

2.53 - Essais de condensation d'un halogénure d'alcoyle sur le p-toluène-sulfonate d'argent

2.54 - Iodo-1 pentane

2.55 - p-toluène-sulfonate de n-pentyle ^{14}C-5

2.6 - Synthèse de l'acide linoléique ^{14}C-18

2.61 - Essai traceur de synthèse

2.62 - Contrôles effectués sur l'acide

2.63 - Purification de l'acide

2.64 - Essai de synthèse à haute activité spécifique

G. Conclusions

- RESUME ET CONCLUSIONS

- NOMENCLATURE DES PRODUITS

- BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

Am	:	amyle
A.S.	:	activité spécifique
B	:	Beilstein
Bu	:	butyle
BuLi	:	n-butyl-lithium
Bz	:	benzène
CCM	:	chromatographie en couche mince
CP	:	chromatographie sur papier
cps	:	cycles par seconde
CPV	:	chromatographie en phase vapeur
CPVP	:	chromatographie en phase vapeur préparative
DCE	:	di-chloro-éthane
DEGAD	:	di-éthylène-glycol-adipate
DEGS	:	di-éthylène-glycol-succinate
dhp	:	dihydropyranne
DMF	:	diméthylformamide
DMSO	:	diméthylsulfoxyde

DNP	:	di-(n-nonyl) phtalate
HMPT	:	hexaméthylphosphotriamide
IR	:	infra-rouge
IRR	:	indice de rétention relatif
mCi	:	millicurie
MHz	:	megahertz
mM	:	millimole
ppm	:	partie par million
RMN	:	résonance magnétique nucléaire
THF	:	tétrahydrofuranne
THP	:	tétrahydropyranne
Tp	:	tétrahydropyrannyl
Ts	:	p-toluène-sulfonate ($C_7H_7SO_2$)
UV	:	ultra-violet

INTRODUCTION

Le rôle déterminant des acides gras dans la biochimie des lipides est maintenant assez bien connu, grâce notamment à l'utilisation d'acides "marqués", depuis les premiers travaux de SCHOENHEIMER vers 1938 qui utilisait des acides gras deutérés.

Les "molécules marquées" sont des composés organiques dans lesquels on a introduit un ou plusieurs atomes d'isotopes stables ou radioactifs ; l'intérêt de ce marquage est qu'il permet de suivre les transformations chimiques ou biologiques subies par ces molécules : on voit immédiatement quel puissant moyen d'investigation il peut représenter pour le biochimiste dans ses études de métabolismes.

Une méthode de synthèse particulièrement simple d'acides gras marqués au carbone 14 consiste à carbonater un organomagnésien par le $^{14}CO_2$:

Par exemple :

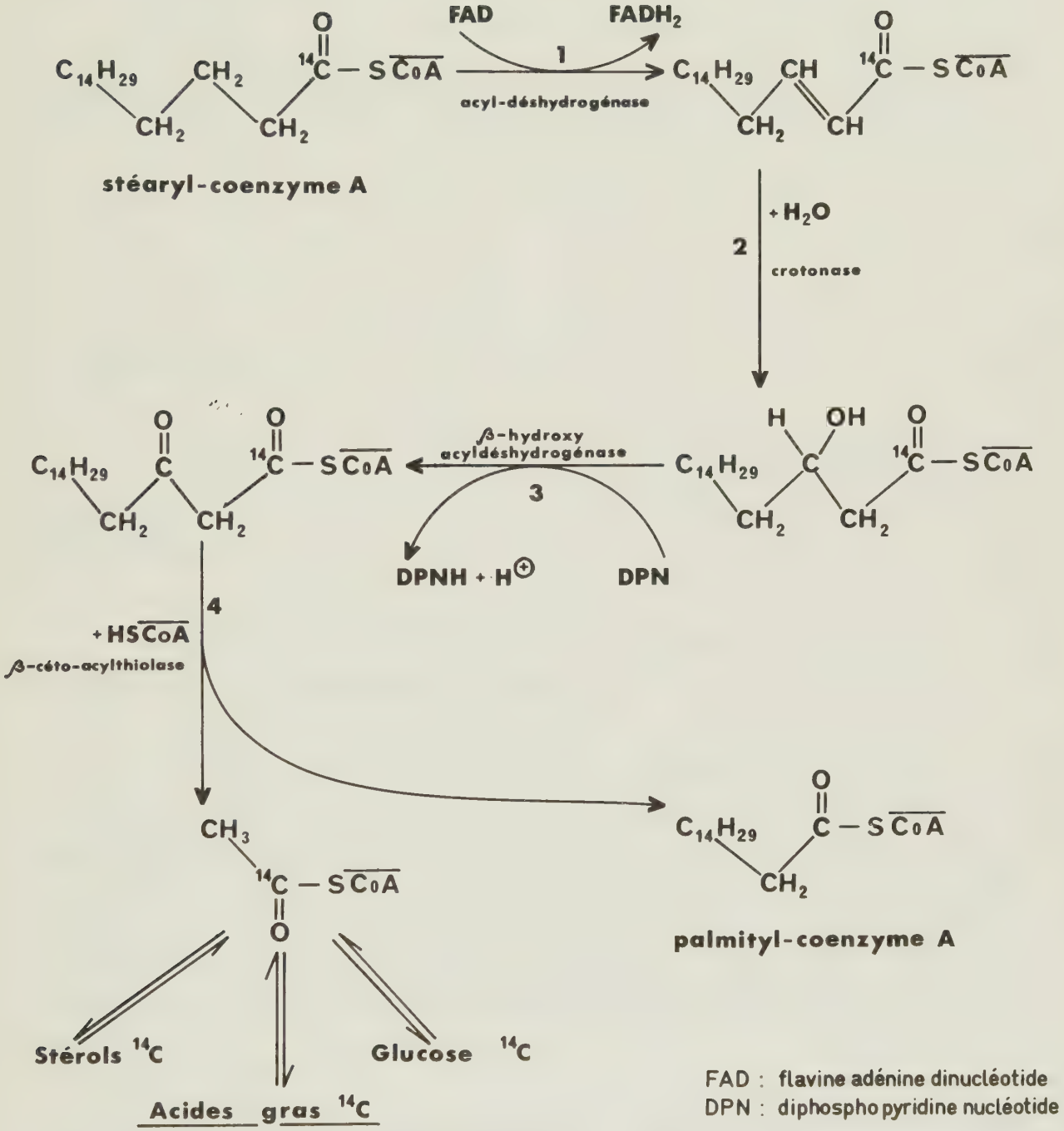
$$n\text{-}C_{17}H_{35}MgBr \xrightarrow[2/\ H_3^+O]{1/\ ^{14}CO_2} n\text{-}C_{17}H_{35}{}^{14}COOH$$

Cette réaction, sous certaines conditions expérimentales (excès de réactif de Grignard, solutions éthérées diluées et basses températures) permet l'obtention aisée de très nombreux acides marqués en position carboxylique avec d'excellents rendements (supérieurs à 90 °/₀) par rapport au carbonate de baryum ^{14}C.

L'utilisation de ces acides in-vivo est cependant limitée, puisque par le processus classique de dégradation des acides gras par β-oxydation, il y a coupure de la chaîne entre les carbones α et β : on perd ainsi la trace des résidus carbonés (acides gras inférieurs), tandis que le site radioactif (sous forme d'acétyl-(^{14}C-1) - coenzyme A) sera réincorporé dans un des cycles du métabolisme intermédiaire (pour donner d'autres acides gras, des stérols ou du glucose avec par conséquent une dilution isotopique considérable). On aura par exemple pour l'acide stéarique-(^{14}C-1), selon LYNEN / 105 /, la suite des réactions représentées page 14.

Dans un bon nombre d'études métaboliques, on aura donc intérêt à utiliser des acides gras marqués dans la chaîne et particulièrement dans le groupement méthyl.

Après avoir rappelé quelques généralités sur les synthèses des molécules marquées sous décrirons les différentes méthodes envisagées pour préparer un acide gras saturé ω - ^{14}C : l'acide laurique, puis dans un but de généralisation de la méthode retenue, nous décrirons la synthèse des acides palmitique ^{14}C-16 et stéarique ^{14}C-18. Nous terminerons par la description des essais de synthèse de l'acide cis-9, cis-12 octadécadiénoïque ^{14}C-18 (acide linoléïque).



β-OXYDATION DE L'ACIDE STEARIQUE (^{14}C-1), d'après LYNEN./105/

GENERALITES SUR LES SYNTHESES DE MOLECULES MARQUEES

I - GENERALITES

Parmi les radioisotopes les plus fréquemment utilisés dans les synthèses de molécules marquées, nous avons uniquement travaillé avec le carbone 14.

Le carbone 14 est émetteur β^- de faible énergie (E_{max} = 0,156 MeV), sa période est de 5 740 ans.

Il est produit dans les réacteurs nucléaires par irradiation neutronique du nitrure d'aluminium selon la réaction : $^{14}N\ (n, p)\ ^{14}C$. On l'obtient commercialement sous forme de carbonate de baryum et c'est donc à partir de $^{14}CO_2$ que sont le plus souvent élaborées les structures carbonées. La synthèse organique des molécules marquées par le carbone 14 présente quelques aspects particuliers que nous allons rapidement énumérer :

1 - Le carbone 14 sous forme de $Ba\ ^{14}CO_3$ est encore une matière première coûteuse : il est donc important d'obtenir un rendement optimum à chaque étape de la synthèse. Les meilleures conditions expérimentales seront déterminées par de multiples essais sur des produits inactifs ("essais à blanc").

2 - Par ailleurs, lors de l'expérimentation biologique, dans le cas d'études de métabolisme, une dilution considérable du produit marqué a lieu dans l'organisme, d'où la nécessité d'avoir la radioactivité la plus élevée possible dans la masse la plus faible, c'est-à-dire l'activité spécifique la plus élevée possible. Mais quand l'activité spécifique augmente et que l'on ne veut pas mettre en oeuvre des activités trop importantes, on est amené à travailler sur de très faibles quantités de produit : de l'ordre de 1 à 10 millimoles.

Nous rappelons ici que l'unité de mesure de la radioactivité que nous employons est le millicurie (mCi) et que l'activité spécifique se mesure en millicurie/millimole (mCi/mM) ou en millicurie/milli-atome-gramme (mCi/mA) : le carbone 14 à enrichissement isotopique maximum a une activité spécifique de 62 mCi/mA. On voit immédiatement l'extrême sensibilité du matériel radioactif : par exemple à 1 microgramme de $Ba\,{}^{14}CO_3$ correspond un taux de désintégration de $1,15.10^4$ désintégrations par seconde.

On s'efforcera aussi au cours de ce type de synthèses de diminuer le plus possible le nombre de stades actifs par souci d'économie de l'isotope. L'obligation d'introduire le marqueur à un stade aussi avancé que possible de la synthèse conduit souvent à utiliser des méthodes peu classiques.

3 - Le choix du ou des sites de la molécule qui devront être marqués dépend essentiellement de l'utilisateur et de ses besoins. Il peut arriver, dans certains cas, que la sélectivité d'un site ne soit pas impérative et que l'on ait besoin d'une activité spécifique très élevée ou encore que la synthèse chimique soit impossible ou trop longue : on peut avoir recours dans ce cas à des synthèses biologiques.

4 - Mais qu'elles soient obtenues par voie chimique ou biologique, les molécules marquées présentent toutes le même inconvénient au cours de leur conservation : à savoir une autodécomposition importante par phénomène de radiolyse. Bien que la conservation des molécules marquées ait été grandement améliorée (stockage à basse température, diminution de l'activité spécifique lorsque cela est compatible avec la demande des utilisateurs, dilution dans un solvant approprié ...), ces phénomènes persistent et imposent de fréquentes et fastidieuses purifications avec les pertes de produit que cela implique. Il est donc particulièrement intéressant de rechercher des méthodes de synthèse simples et rapides à mettre en oeuvre à partir d'un précurseur le plus élaboré possible de façon à ne pas garder des stocks trop importants et pouvoir lancer des fabrications qui suivent de plus près la demande, au moins pour les produits inscrits au catalogue et qui sont le plus souvent demandés.

II - MESURE DE LA RADIOACTIVITE

La mesure de la radioactivité peut se faire par trois méthodes bien distinctes que nous allons rapidement décrire :

1 - Mesure en chambre d'ionisation

Le $^{14}CO_2$ produit dans un appareil classique de dosage élémentaire est introduit par l'intermédiaire d'une rampe à vide dans une chambre d'ionisation qui est soumise à une tension constante de saturation.

Les ions produits par l'effet ionisant du rayonnement β sont collectés sur l'anode et le courant de décharge est envoyé dans une très forte résistance en série avec la chambre, après amplification par un électromètre à lames vibrantes, on peut mesurer ainsi la tension de

décharge. Le produit radioactif est perdu (environ 10 microcuries pour chaque dosage), la méthode est précise (1,5 °/₀) mais longue et d'application délicate et de ce fait n'est plus très souvent employée.

2 - Mesure par scintillation liquide

Le produit radioactif est dissous dans un solvant approprié (toluène ou mélange de Kinard : dioxane, xylène, éthanol) et qui contient un scintillateur : les photons émis par celui-ci sous l'influence du rayonnement β sont comptés par un tube photomultiplicateur. On opère en général à basse température (0°C). Le scintillateur employé est un mélange de PPO (2-5 diphényl-oxazole) et de POPOP (2,2-p- phenylène bis - (5-phényl-oxazole)). La méthode est rapide et nécessite très peu de produit. Néanmoins, pour les mesures de radioactivité de routine, c'est une troisième méthode que nous employons :

3 - Mesure par "Bremsstrahlung"

Le bremsstrahlung ou rayonnement de freinage du rayonnement β est transformé en photons dans un scintillateur solide (cristal de INa, activé par du thallium). Un photomultiplicateur convertit en impulsions électriques les scintillations produites. Le produit est en solution dans un tube standardisé, on le récupère après la mesure.

La réponse de l'appareil est fonction du solvant (d'où l'introduction de facteurs correctifs), de l'épaisseur du tube (source d'erreur) ... Cette méthode est peu précise (3 à 5 °/₀), aussi réalise-t-on plusieurs comptages. On calcule l'activité d'après des solutions étalons. Les deux principaux avantages de cette méthodes sont sa rapidité et le fait qu'on récupère le produit après dosage.

III - LES CONTROLES DE PURETE RADIOCHIMIQUE

L'extrême sensibilité des mesures de radioactivité permet de mettre en évidence des produits de réactions secondaires qui ne seraient pas décelables en synthèse classique. Il s'ensuit des purifications délicates pour lesquelles un certain nombre de méthodes chromatographiques ont été adaptées / 1 /. Nous décrirons rapidement les moyens de contrôle de la radioactivité qui sont associés à ces méthodes.

1 - Chromatographie sur papier, chromatographie en couche mince

1.1 - Radiochromatographie

La plaque ou la bande de papier (elle est alors enroulée sur un tambour) défile à vitesse constante sous la fenêtre d'un compteur proportionnel à circulation de méthane. L'enregistrement de l'activité effectuée sur un enregistreur à 2 voies et sur 2 gammes différentes de sensibilité, permet de déceler moins de 1 °/₀ d'impureté.

1.2 - Autoradiographie

Le carbone 14, émetteur β , possède la propriété d'impressionner les émulsions photographiques. La plaque ou la bande est mise en contact avec un papier sensible (Kodirex de chez Kodak) pendant un temps qui veut varier de quelques minutes à plusieurs heures selon l'activité de la tache à révéler. Le film après développement indique la répartition des produits radioactifs.

2 - Chromatographie en phase vapeur

La chromatographie en phase vapeur (CPV) est la méthode d'analyse que nous avons le plus largement utilisée. Une partie des produits qui sortent de la colonne sont oxydés vers 700-800°C dans un tube à combustion, rempli d'oxyde de cuivre. Le $^{14}CO_2$ est mesuré en continu dans un compteur à scintillation (système Tri-Carb Packard). On dispose d'enregistreurs à 4 voies qui permettent d'enregistrer simultanément sur 2 sensibilités l'activité et la réponse des détecteurs classiques : à ionisation de flamme ou catharomètre (figure 1).

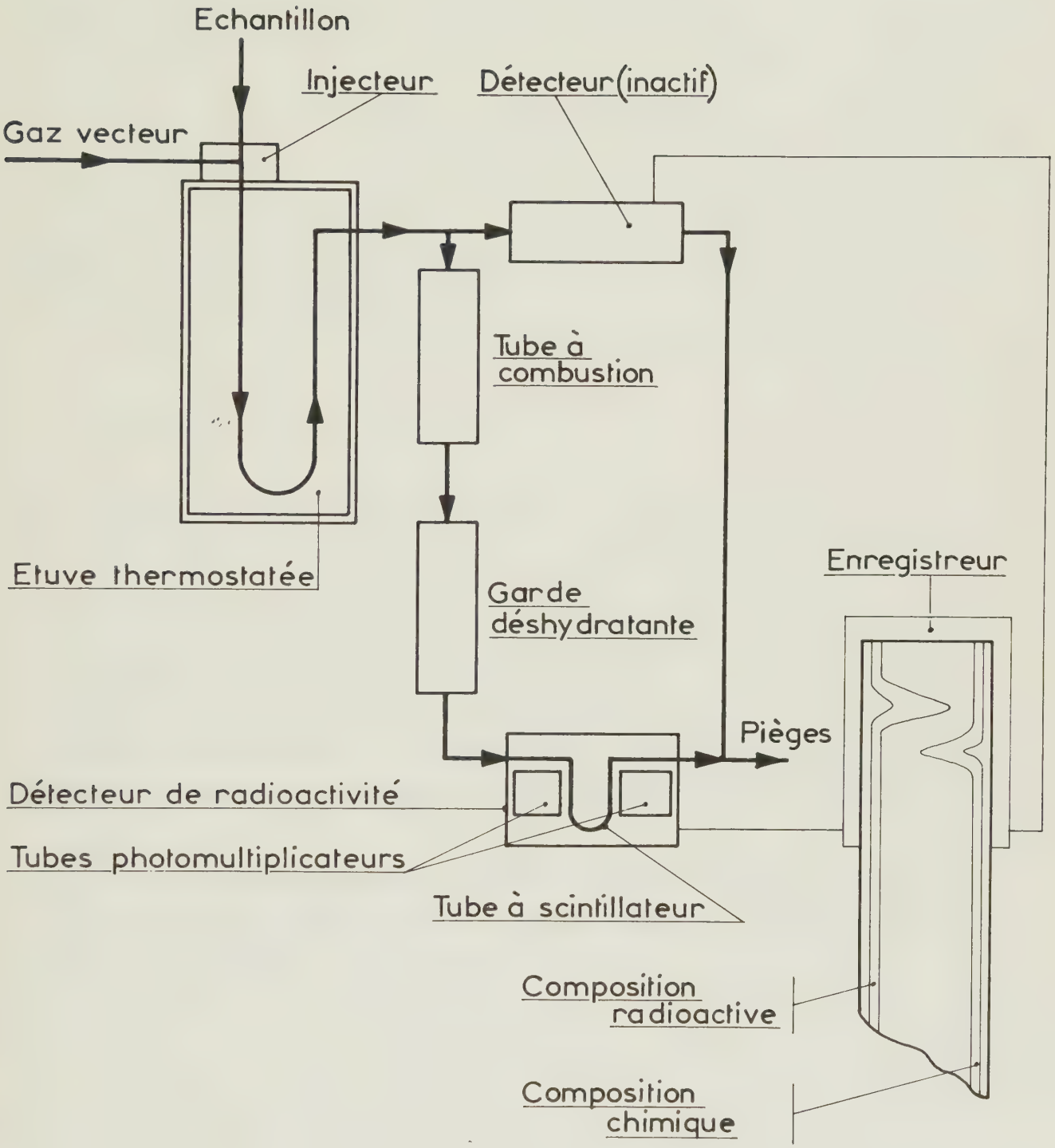


Figure 1 : Schéma de principe d'un chromatographe en phase vapeur avec détection d'activité en continu

CHAPITRE I

RECHERCHE D'UNE METHODE DE SYNTHESE DES ACIDES GRAS SATURES MARQUES AU CARBONE 14 DANS LE GROUPEMENT METHYL

I - SYNTHESES DES ACIDES GRAS SATURES MARQUES AU CARBONE 14

C'est en 1947 que fut réalisée la première synthèse d'un acide gras saturé marqué au carbone 14 : RALSTON / 2 / prépare l'acide laurique ^{14}C-1 par carbonatation du magnésien du bromure d'undécyle, tandis que DAUBEN avec REID et YANKWICH décrit la même année les méthodes générales de carbonatation de réactifs de GRIGNARD par le $^{14}CO_2$ / 3 /.

L'année suivante, DAUBEN / 4 / décrit la première synthèse d'un acide marqué dans la chaîne : l'acide palmitique ^{14}C-6 selon les réactions suivantes :

$$C_{10}H_{21}Br \xrightarrow{Mg} C_{10}H_{21}MgBr \xrightarrow[2/\ H_3^+O]{1/\ ^{14}CO_2} C_{10}H_{21}{}^{14}COOH \xrightarrow{CH_2N_2} C_{10}H_{21}{}^{14}COOCH_3$$

$$\xrightarrow{CuCrO_4} C_{10}H_{21}{}^{14}CH_2OH \xrightarrow{HBr} C_{10}H_{21}{}^{14}CH_2Br \xrightarrow[2/\ CdCl_2]{1/\ Mg} \frac{1}{2}\,(C_{10}H_{21}{}^{14}CH_2)_2\,Cd$$

$$\xrightarrow[2/\ KOH]{1/\ CH_3OOC(CH_2)_3COCl} C_{10}H_{21}{}^{14}CH_2CO(CH_2)_3COOH \xrightarrow[NaOH]{NH_2NH_2}$$

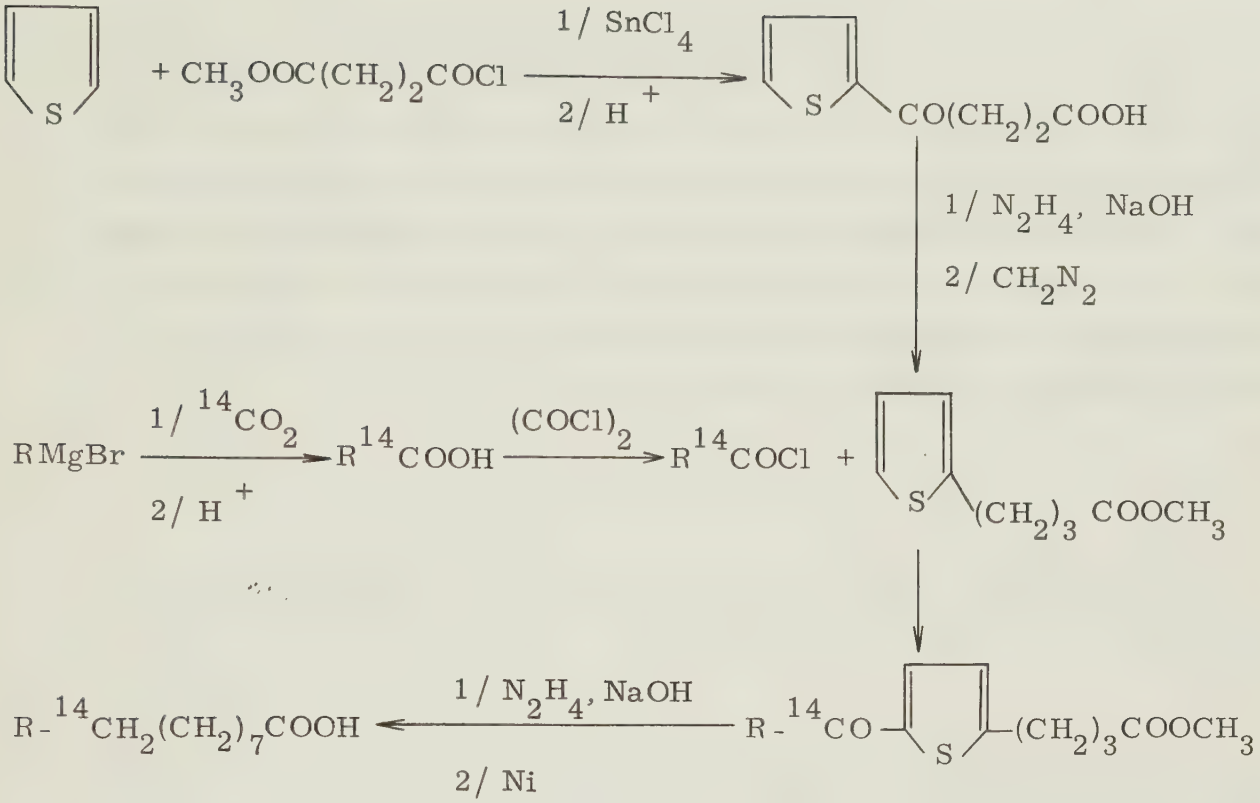
$$C_{10}H_{21}{}^{14}CH_2\,(CH_2)_4COOH$$

Le rendement en acide palmitique est de 54 °/₀ par rapport au bromo-1 undécane ^{14}C-1, et le rendement radioactif global est de 35 °/₀ .

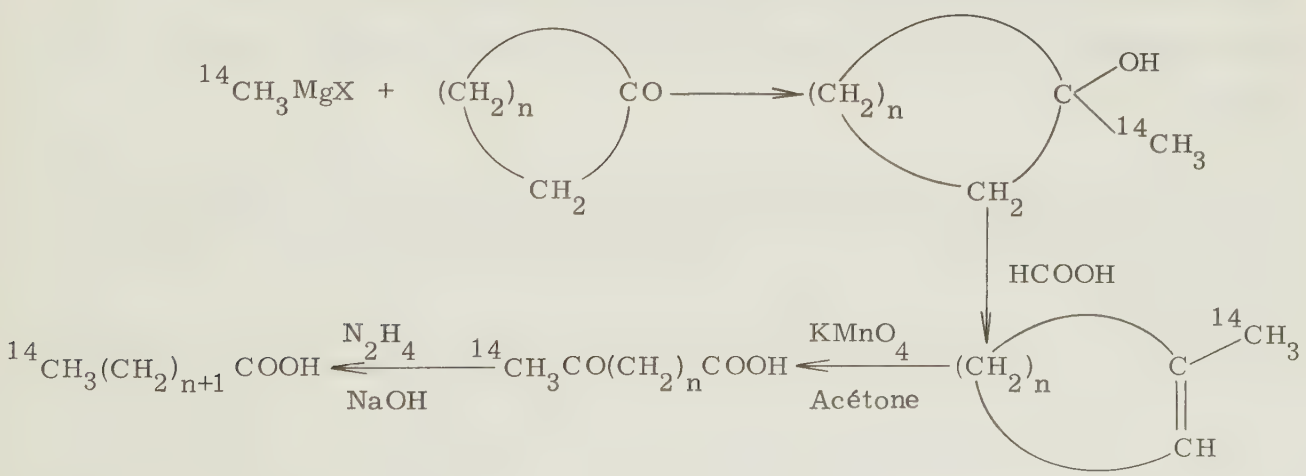
De 1948 à 1954, CHAIKOFF à Berkeley réalise de nombreux travaux sur le métabolisme des glycérides à l'aide d'acides gras marqués au ^{14}C et préparés par DAUBEN, notamment l'acide palmitique marqué sur les carbones 1, 5, 6 ou 11, l'acide stéarique marqué en position 1 ou 6, l'acide pentadécanoïque marqué en position 5..

En 1960, selon MEAD et HOWTON dans leur revue / 5 /, on connaît l'acide palmitique marqué sur les carbones 1, 2, 3, 5, 6, 11, 13 et 15.

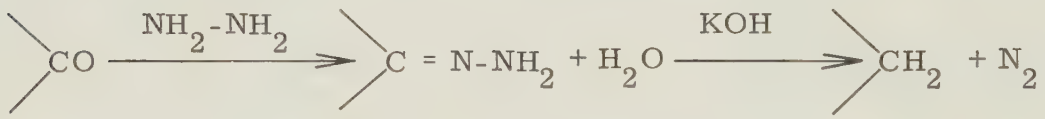
Plus récemment, BULOCK / 6 / propose une synthèse intéressante des acides palmitique et stéarique marqués sur le carbone 9 par l'intermédiaire de dérivés thioféniques :



Enfin en 1965, PICHAT / 7 / propose la seule synthèse décrite d'acides saturés, marqués dans le groupement méthyl : les acides palmitique, stéarique et caprylique avec des rendements calculés à partir de I $^{14}CH_3$ de, respectivement : 32 °/₀ , 44 °/₀ et 29 °/₀ selon la méthode suivante pour les acides en C-16 et C-18 :



L'ouverture des méthyl-1 cycloalcène-1 sous l'influence de divers agents oxydants comme l'acide chromique, l'ozone, l'acide performique ou le permanganate de potassium est relativement bien connue. Ces méthodes conduisent soit directement aux céto-acides correspondants, soit à des composés intermédiaires qui donneront les céto-acides après oxydation. Les céto-acides sont réduits en acides gras correspondants par décomposition alcaline des hydrazones obtenus par action de l'hydrazine, selon la méthode de WOLFF et KISHNER / 8 / :



Les méthyl-1 hydroxy-1 cycloalcanes s'obtiennent facilement à partir de cétones cycliques. Mais l'ouverture oxydative du méthyl-1 cyclopentadecène-1 par oxydation chromique conduisait à l'acide céto-15 palmitique avec de mauvais rendements (de l'ordre de 10 °/₀). Une amélioration a pu être obtenue par oxydation ménagée du méthyl-1 cyclopentadecène-1 en méthyl-1 cyclopentadecanediol-1,2 par l'acide performique puis oxydation du glycol soit par le tétracétate de plomb, soit par le permanganate de potassium dans l'acétone. Dans la synthèse définitive, l'acide céto-15 palmitique a pu être obtenu directement par oxydation permanganique du méthyl-1 cyclopentadecène-1 avec des rendements de l'ordre de 50 °/₀.

Le rendement global, calculé à partir du carbonate de baryum ^{14}C est de l'ordre de 25 °/₀ pour l'acide palmitique et 35 °/₀ pour l'acide stéarique.

Les précurseurs inactifs sont des cyclanones utilisées dans l'industrie des parfums qu'on peut obtenir soit à partir de produits commercialisés (la cycloheptadécanone est obtenue par hydrogénation de la cycloheptadécène-9 one-1 ou civettone, tandis que la cyclopentadécanone est commercialisée sous le nom d'Exaltone), soit par synthèse :

a) par cyclisation des dinitriles sous l'influence d'une amine lithiée ou sodée, en milieu très dilué selon THORPE / 9 / et ZIEGLER / 10 / : on obtient une imine qui, par hydrolyse, conduit à une cétone β-nitrile puis à l'acide β-cétonique qui se décarboxyle pour donner la cyclanone.

b) à partir des diesters, traités par le sodium dans l'ammoniac liquide ou à chaud dans le toluène : on obtient un ène-diolate qui se réarrange en cétone α-alcool ou acyloïne.

L'ouverture oxydative des méthyl-1 cycloalcènes n'a pu cependant être utilisée pour la préparation d'acides ω-^{14}C à poids moléculaire plus faible en raison de la volatilité des produits intermédiaires et de leur isolement difficile. La synthèse de l'acide caprylique 8-^{14}C a utilisé un diméthylcadmien selon la méthode de CASON et PROUT / 11 /, et l'on a schématiquement :

$$2\ {}^{14}CH_3\ I \longrightarrow 2\ {}^{14}CH_3MgI \xrightarrow{Cd\ Cl_2} ({}^{14}CH_3)_2\ Cd$$

$$\xrightarrow{+\ 2\ ClCO(CH_2)_5COOCH_3} 2\ {}^{14}CH_3CO(CH_2)_5COOCH_3 \longrightarrow 2\ {}^{14}CH_3(CH_2)_6\ COOH$$

$$\longrightarrow$$

Le rendement global par rapport au carbonate est de l'ordre de 20 à 25 °/₀. Nous avons par conséquent recherché une méthode de synthèse qui serait d'un emploi plus systématique, qui conduirait à des purifications plus rapides et qui donnerait de meilleurs rendements.

Le premier acide que nous avons préparé est l'acide dodécanoïque-(^{14}C-12) (acide laurique) qui, à notre connaissance, n'a jamais été marqué au carbone 14 dans le groupement méthyl.

II - LES DIFFERENTES METHODES DE SYNTHESE ESSAYEES

Généralités

Après quelques essais infructueux de méthylation, le principe général que nous avons retenu est l'alcoylation d'un alcyne mono-substitué, via l'alcynure d'un métal alcalin par l'iodure de méthyle ^{14}C selon le schéma suivant :

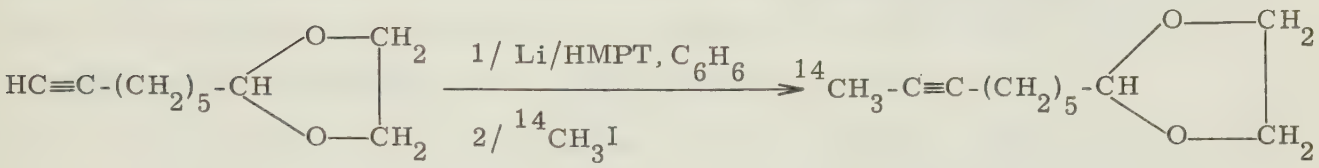
$$R\text{-}C\equiv CH \xrightarrow{M} R\text{-}C\equiv C\text{-}M \xrightarrow{I\,^{14}CH_3} R\text{-}C\equiv C\text{-}\,^{14}CH_3$$

$$\longrightarrow R\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}\,^{14}CH_3$$

Le radical R comporte une fonction acide bloquée de façon appropriée qui est libérée après méthylation, quant au métal alcalin nous avons surtout utilisé le sodium, plus rarement le lithium.

Le blocage d'une fonction oxygénée au cours de la méthylation d'un alcynure mono-substitué a été décrit par PICHAT / 12 / au cours de la synthèse de l'acide oléïque - (^{14}C-18) :

$$HC\equiv C\text{-}(CH_2)_5\text{-}CH_2I \xrightarrow[HCl]{(CH_3)_3NO} HC\equiv C\text{-}(CH_2)_5\text{-}CHO \xrightarrow[p\text{-}CH_3C_6H_4SO_3H]{(CH_2OH)_2}$$



La réduction puis l'hydrolyse acide de l' [octyne-6 (^{14}C-8) yl]-2 dioxolanne-1, 3 conduit à l'aldéhyde pélargonique qui pourrait être oxydé en l'acide correspondant.

Le blocage sous forme d'acétal cyclique protège bien la fonction aldéhyde de l'attaque du lithium au cours de la métallation. Il permet également la purification de l' (octyl-^{14}C-8) dioxolanne-1, 3 par chromatographie en phase vapeur préparative (CPVP), ce qui n'aurait pas été possible avec un acétal méthylique, ces composés subissant, d'après STEIN et SLAWSON / 81 /, une méthanolyse par chauffage au cours de leur chromatographie en phase vapeur :

$$R\text{-}CH_2\text{-}CH(OCH_3)_2 \longrightarrow CH_3OH + R\text{-}CH = CH\text{-}OCH_3$$

Pour la synthèse de l'acide laurique, nous avons préféré bloquer directement la fonction acide : ce qui supprime un stade actif (l'oxydation de la fonction aldéhyde). C'est ainsi que nous avons pu travailler sur des esters méthyliques et dans certaines réactions faisant intervenir des composés organo-métalliques, sur des N-N diméthylamides qui redonnent l'acide de départ par hydrolyse dans la potasse alcoolique.

A. REACTION DE METHYLATION PAR LES DERIVES ORGANO-CUIVRIQUES

1 - Principe de la méthode

GILMAN, JONES et WOODS / 13 / ont décrit en 1952 l'obtention de complexes méthyl-cuivre à partir de méthyllithium ou de chlorure de méthylmagnésium et de chlorure cuivreux :

$$2\ CH_3Li + Cu_2Cl_2 \longrightarrow 2\ [CH_3Cu] + 2\ LiCl$$

tandis que le chlorure cuivrique donne de l'éthane et du chlorure cuivreux :

$$2\ CH_3Li + 2\ Cu\ Cl_2 \longrightarrow C_2H_6 + Cu_2Cl_2 + 2\ LiCl$$

Le méthyl-cuivre, insoluble dans l'éther y donne un précipité jaune vif, il est stable en atmosphère d'azote et à une température inférieure à 0°. Les auteurs ont mis en évidence un autre complexe, soluble dans l'éther et obtenu quand on emploie 2 moles de méthyl-lithium pour une mole d'halogénure cuivreux et que l'on pourrait vraisemblablement représenter par la structure :

$$Li^{+},\ (CH_3)_2\ Cu^{-}$$

qui est celle d'un homocuprate.

La préparation et les utilisations des composés organo-cuivriques et des organo-cuprates en synthèse ont fait l'objet d'une revue récente / 104 / .

Ces organo-cuprates ne sont pas réactifs vis-à-vis des fonctions esters.

COREY et POSNER / 14 / utilisent le complexe lithium-diméthyl-cuivre comme agent de méthylation par substitution nucléophile de l'halogène d'un dérivé bromé ou iodé. Les auteurs opèrent à 0°, sous azote avec un net excès de réactif (5 moles de complexe méthyl-cuivre pour 1 mole de dérivé halogéné). Les rendements calculés sur le produit à méthyler sont excellents et de l'ordre de 90 °/₀ .

2 - Utilisation de la méthode

Contrairement à la façon dont COREY et POSNER ont opéré, le réactif méthylant radioactif doit être en défaut et par conséquent nous utilisons un excès d' ω-bromoundécanoate de méthyle ($\underline{1}$) selon les réactions suivantes :

$$2\ ICH_3 + 4\ Li \longrightarrow 2\ CH_3Li + 2\ ILi$$

$$2\ CH_3Li + CuI \longrightarrow Li^+, (CH_3)_2Cu^- + ILi$$

$$Li^+, (CH_3)_2Cu^- + 2\ Br\text{-}(CH_2)_{10}\text{-}COOCH_3 \longrightarrow 2\ CH_3\text{-}(CH_2)_{10}\text{-}COOCH_3$$

Le complexe méthyl-cuivre a pu être également préparé par action du méthyl-lithium sur le tetrakis [iodo, (tri-n-phénylphosphine) cuivre (I)] selon WHITESIDES et coll. / 15 /.

Les résultats ont été rassemblés dans le Tableau I qui figure en Partie Expérimentale (page 37). Il apparaît que les résultats sont assez reproductibles, bien que les rendements obtenus soient assez décevants :

Une première série d'essais a donné des rendements en laurate de méthyle ($\underline{2}$) de l'ordre de 15 à 25 °/₀ par rapport à l'iodure de méthyle. En pensant que le dérivé iodé serait plus réactif que le bromo-11 undécanoate de méthyle : nous avons réalisé d'autres essais avec l'iodo-11 undécanoate de méthyle ($\underline{3}$) mais toujours avec des rendements similaires.

Enfin nous avons pu constater au cours de ces réactions la formation de méthane et d'éthane, ces deux composés ayant été identifiés après hydrolyse de l'excès de complexe méthyl-cuivre.

En fait GILMAN constate que le complexe méthyl-cuivre (CH_3Cu) se décompose sous l'action de la chaleur pour donner de l'éthane et du méthane dans les proportions respectivement de 2 pour 1, tandis que WHITESIDES signale la duplication du radical organique dans les complexes du type Li^+, R_2Cu^- sous l'influence d'oxygène moléculaire, par catalyse par les sels cuivriques, ou par action de tout réactif ayant des propriétés électron-accepteur : la dégradation de R_2CuLi repasserait vraisemblablement par le stade R Cu qui, selon COREY et POSNER, est un mauvais agent alcoylant. Enfin, le fait que nous n'ayons pas décelé la présence de méthanol dans les vapeurs provenant du mélange réactionnel ni dans la phase liquide semblerait indiquer que la dégradation du complexe méthyl-cuivre se fait avant l'hydrolyse, pendant le réchauffement de la solution.

L'instabilité relative de ces composés organo-cuivreux fait que leur emploi pour des réactions de méthylation ne semble justifié que si l'on travaille avec de nets excès de réactif par rapport au dérivé à méthyler (rapport de 10 à 1 entre le méthyl-lithium et le dérivé halogéné). Dans notre problème de synthèse, le réactif important étant l'iodure de méthyle nous avons par conséquent dû abandonner cette méthode.

Partie Expérimentale

Le méthyl-lithium est préparé à partir d'iodure de méthyle et de lithium poudre en solution dans l'hexane à - 15°C, la solution est filtrée. La formation du complexe méthyl-cuivre se fait dans l'éther anhydre à - 10° et sous azote. On observe l'apparition puis la dissolution du précipité jaune vif de CH_3Cu. L'ester bromé est alors introduit, la réaction se poursuit 2 heures à - 10° puis la nuit à température ambiante. Les produits de la réaction sont analysés en chromatographie en phase vapeur sur différentes phases : célite imprégnée à 15 °/₀ de diethylène-glycol succinate et 3 °/₀ d'H_3PO_4 (DEGS), 15 °/₀ de diéthylène-glycol adipate (DEGAD), ou à 20 °/₀ de Carbowax 20 000. Les rendements sont évalués après examen des chromatogrammes : les surfaces des pics étant proportionnelles aux quantités de produit. Nous obtenons une valeur approchée de la surface d'un pic par le produit de sa hauteur par sa largeur à mi-hauteur. Cette méthode d'application très simple et très rapide nous a donné l'excellents résultats à condition toutefois d'introduire un facteur correctif : en effet, si l'on utilise un détecteur à ionisation de flamme, la réponse qu'il donne varie selon la condensation en carbone des produits qu'il détecte. On peut donc injecter dans l'appareil un mélange des témoins des produits à analyser en quantités exactement pesées et en déduire un facteur correctif que l'on utilisera pour les autres essais. Cette méthode permet d'évaluer les rendements à moins de 5 °/₀ près.

Au cours d'un essai, jugeant la réaction terminée et après hydrolyse de l'organométallique résiduel, nous avons piégé dans la rampe à vide les gaz qui pouvaient provenir de cette réaction. Le mélange gazeux a été analysé en CPV sur Porapak Q, en programmation linéaire de température de 50° à 200°, à raison de 5°/minute. Nous avons pu identifier : du méthane, de l'éther, des traces d'hexane et surtout de l'éthane.

L'éther et l'hexane proviennent évidemment du milieu réactionnel, quant au méthane et à l'éthane, ils proviennent de la décomposition du complexe méthyl-cuivre sans que nous puissions affirmer qu'elle a lieu avant ou après l'addition d'eau au mélange réactionnel.

1 - Préparation du bromo-11 undécanoate de méthyle ($\underline{1}$)

100 g d'acide ω-bromo undécanoique (F : 54, 0° ; Litt. (B, 2, II, 315) : 57°) sont chauffés une nuit à reflux dans 150 cm^3 de méthanol, 150 cm^3 de benzène et 7, 5 cm^3 d'acide sulfurique concentré. La réaction terminée, on décante la phase organique qui est lavée deux fois par 50 cm^3 d'eau, deux fois par 50 cm^3 d'une solution de $NaHCO_3$ à 5 °/₀ et deux fois par 50 cm^3 d'eau. Le produit est distillé sous bon vide : $Eb_{0,1}$: 115° , n_D^{22} : 1, 4645 (Litt. (B, 2, II, 315) : F = 15, 8° et Eb_8 = 164, 5°). L'analyse en CPV sur DEGS, 20 °/₀, H_3PO_4 3 °/₀ (température de colonne : 200°) montre environ 10 °/₀ d'une impureté plus légère (temps de rétention relatif : 0, 41). L'ester bromé est redistillé dans les mêmes conditions : $Eb_{0,1}$: 120°C (les têtes de distillation passent à 115-118°C), n_D^{22} : 1, 4648.

- Analyse $C_{12}H_{23}BrO_2$: Calc. °/₀ : Br 28, 7
Trouvé °/₀ : 28, 6

2 - Préparation de l'iodo-11 undécanoate de méthyle ($\underline{3}$)

28, 4 g de ($\underline{1}$), (0, 098 M) sont dissous dans 150 cm^3 de méthyl-éthyl-cétone. On ajoute 22, 5 g d'INa anhydre (0, 150 M) provenant de 28 g d'INa, 2 H_2O déshydraté sous vide et par chauffage à 120° pendant deux heures. Le mélange réactionnel est laissé une nuit à reflux (90°). La méthyl-éthyl-cétone est chassée sous vide, on reprend par 150 cm^3 d'éther. La solution organique est décantée et lavée à l'eau, puis par $Na_2S_2O_3$ à 5 °/₀ et à l'eau de nouveau. Après séchage sur Na_2SO_4 et filtration, l'éther

est évaporé : On obtient 26, 5 g d'un produit très légèrement jaune (point de fusion : 17-20°). La recherche qualitative du brome après minéralisation est négative.

L'analyse en CPV sur DEGS à 200° montre bien l'absence d'ester bromé (temps de rétention relatif = 0, 63), mais on voit environ 5 °/₀ d'une impureté légère (0, 28).

- Analyse $C_{12} H_{23} IO_2$: Calc. °/₀ : I 38, 9
  Trouvé °/₀ : 36, 4

3 - Préparation du laurate de méthyle (2)

30 g d'acide laurique sont chauffés une nuit à reflux dans 75 cm^3 de CH_3OH, 75 cm^3 de benzène et 4 cm^3 d'acide sulfurique concentré. Après séparation de la phase organique, celle-ci est soigneusement lavée à l'eau, au bicarbonate de sodium à 5 °/₀ et de nouveau à l'eau. Après évaporation du solvant, le produit est distillé (Litt. (B, 2, III, 883) : Eb_8 = 127° et n_D^{20} = 1, 4320).

Nous avons trouvé : $Eb_{0,1}$ = 117-117, 5°C et n_D^{21} = 1, 4320.

L'analyse en CPV sur DEGAD, 15 °/₀ en programmation linéaire de température de 80° à 220° à 5°/minute, et un spectre infrarouge montrent que le produit a une pureté supérieure à 98 °/₀.

4 - Préparation du tétrakis [iodo-triphénylphosphine cuivre (I)] (4) d'après la méthode de KAUFFMAN et TETER / 16 /

7, 62 g de triphénylphosphine (29 mM) sont dissous dans 60 cm^3 d'éther. On ajoute 4, 78 g d'iodure cuivreux (25 mM), la solution est agitée

pendant 3 heures : il se forme un abondant précipité blanc qui est filtré puis lavé plusieurs fois avec une solution saturée d'IK. Le précipité de 4 est encore lavé à l'eau et à l'alcool, séché sous vide. Recristallisation dans un mélange éthanol-45, alcool isopropylique-30.

- Analyse $C_{18} H_{15} Cu IP$:	Calc. °/₀	: C	49,78	H 3,33	I 28,0
	Trouvé °/₀	:	52,57	3,80	28,7

5 - Description d'un essai-type de méthylation

Nous avons utilisé un appareil décrit dans la figure 2 et qui permet :

a) l'introduction de l'iodure de méthyle sans pertes, par transfert sous vide.

b) la formation et la filtration de méthyl-lithium dans des conditions anhydres.

c) la formation du complexe méthyl-cuivre sous azote et la récupération des gaz formés.

Le tube à "queue de cochon" contenant 5, 77 mM d'iodure de méthyle (819 mg) est adapté sur le ballon A, on réalise un vide très poussé, les robinets 1, 2 et 4 étant ouverts. Puis 1 fermé, on fait une arrivée d'azote et 2 fermé, l'ensemble A est mis en boîte à gants. On y introduit environ 200 mg de lithium-poudre et 10 cm^3 d'éther anhydre, le rodage est rebouché à l'aide d'une capsule de caoutchouc "Griffin" qui tient le vide et l'ensemble A est remis sur le tricol B dans lequel on a pesé 549 mg (2, 88 mM) d'iodure cuivreux. Le ballon A est gelé dans l'azote liquide et on fait de nouveau le vide par 2 et 4. Puis 2 fermé et 1 ouvert, l'iodure de méthyle est transféré en A. Le ballon A se réchauffe progressivement jusqu'à - 15°, température à laquelle il reste sous agitation pendant une

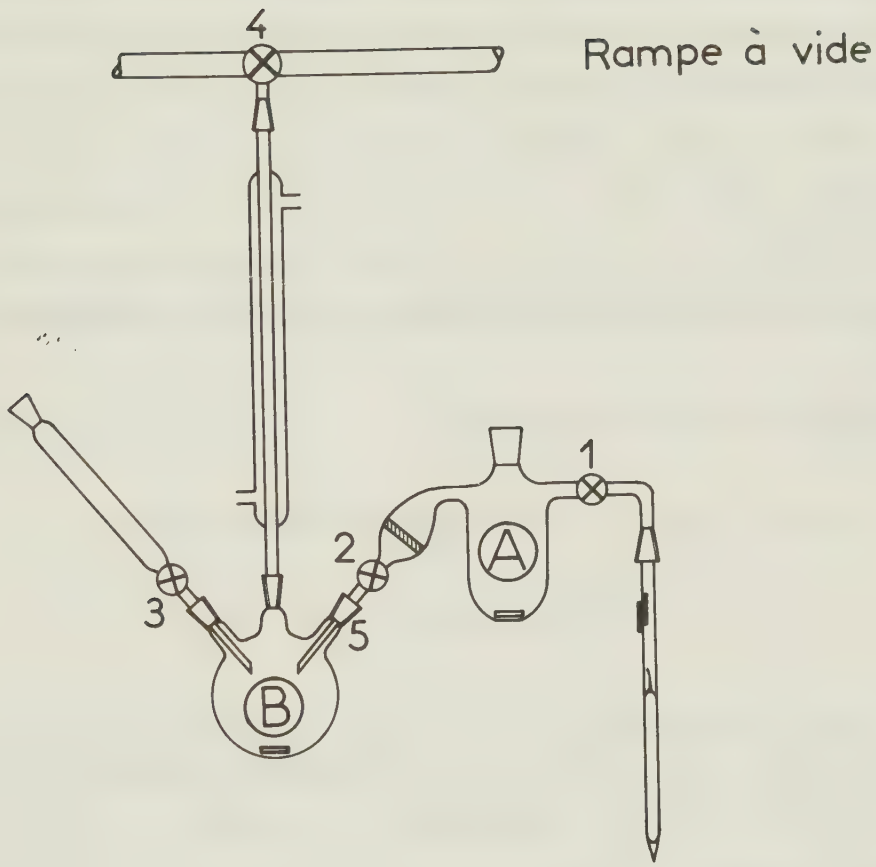


Figure 2 : Appareillage pour méthyl-lithium

heure. Après réchauffement à la température ambiante, on revient à la pression atmosphérique, sous azote, en ouvrant 2. Puis l'ensemble A est basculé autour du rodage 5 et la solution limpide de méthyl-lithium coule dans le ballon B que nous avons préalablement refroidi à - 15°. A l'aide d'une seringue, on injecte deux fois 5 cm^3 d'éther anhydre à travers la capsule Griffin pour rincer le ballon A. Quand le précipité jaune de CH_3Cu dans B s'est dissous on introduit par l'ampoule l'ester bromé (1 785 mg, soit 6,40 mM). Le ballon est laissé sous agitation à - 15° pendant 3 heures puis la nuit à température ambiante. La solution éthérée est lavée 4 fois avec 10 cm^3 d'eau : on obtient une solution limpide, légèrement colorée (verdâtre) qui est séchée sur sulfate de magnésium.

6 - Résultats des différents essais

Nous les avons regroupés dans le tableau suivant :

TABLEAU I

Essai	ICH_3 (mM)	ICu (mM)	4 (g)	1 (mM)	3 (mM)	Temps de réaction à - 15° (h)	Rdt 2 / 1 ou 3 (°/₀)	Note
1	5,77	2,88	-	5,90	-	2	15	
2	5,59	2,80	-	6,05	-	1,5	20	
3	7,20	3,60	-	8,00	-	3	10	
4	7,83	3,91	-	7,83	-	3	18	1
5	7,84	3,79	-	7,58	-	2,5	27	1
6	6,42	3,21	-	-	7,65	3	20	
7	7,01	3,50	-	7,00	-	3	20	2
8	5,78	-	2,62	6,36	-	3	15	

Note 1 : Dans ces essais, nous avons réalisé un dosage un peu plus précis de laurate de méthyle formé en le comparant à une gamme de solutions témoins.

Note 2 : Après réaction, le ballon est plongé dans un bain d'alcool fondant (vers - 125°), les gaz formés sont piégés dans un "by-pass" puis introduits dans une ampoule pour être analysés en CPV. On recueille 4,5 ml de gaz à la pression atmosphérique normale.

B. REACTION DE METHYLATION D'UNACETYLURE ARGENTIQUE

1 - Principe de la méthode

Nous voulons réaliser la réaction :

$$R - M + R' - X \longrightarrow R - R' + MX$$

dans laquelle un des radicaux, R ou R', est un groupement méthyl. Dans les essais précédents le radical méthyl était métallé ($R = CH_3$), mais le complexe organo-cuivrique utilisé s'est avéré être un mauvais agent de méthylation, tout comme le méthyl-lithium, dans les conditions expérimentales que nous avons déterminées. On peut alors essayer de méthyler par ICH_3 une chaîne carbonée, via un dérivé métallique (par exemple un alcynure). Néanmoins TAYLOR et STRONG / 17 / ont établi que les alcynes $CH_3-(CH_2)_n-C \equiv CH$ ne se condensent pas dans l'ammoniac liquide et l'amidure de sodium avec $I(CH_2)_n Cl$ lorsque $m < 10$ et $n < 3$: ces résultats sont d'ailleurs vérifiée par ELAINE ISABELLE et LEITCH / 20 / qui n'ont pas pu condenser le dérivé sodé de l'undécyne-10 oate de méthyle (5) avec l'iodure de méthyle dans l'ammoniac liquide.

La réaction des iodures d'alcoyle avec les sels d'argent des acides carboxyliques conduisant quantitativement aux esters correspondants / 18 /, certains auteurs ont pensé que les acétylures d'argent pouvaient réagir avec l'iodure de méthyle pour donner des alcynes disubstitués, bien que la littérature / 19 / ait par ailleurs décrit leur inertie dans ce genre de réactions. Ainsi ELAINE ISABELLE et LEITCH / 20 / ont mis au point une méthode de synthèse de l'acide laurique 12 - d_3 à partir d'undécyne-10 oate de méthyle ($\underline{5}$). Les alcynes-1 donnent avec le nitrate d'argent ammoniacal des sels d'argent cristallisés, facilement isolables et l'on aura :

$$R - C \equiv CH + Ag^+ (NH_3)_2 \longrightarrow R - C \equiv C - Ag + NH_3 + NH_4^+$$

$$R - C \equiv C\ Ag + I\,CH_3 \longrightarrow R - C \equiv C - CH_3 + Ag\,I$$

$$(ICD_3) \qquad (R - C \equiv C - CD_3)$$

Les réactions des acétylures d'argent ont d'ailleurs été décrites depuis : notamment, DAVIS et SCHREIBER / 58 / font état de la synthèse dé cétones α-acétyliniques par condensation des dérivés argentiques d'alcynes-1 avec des chlorures d'acides dans le tétrachlorure de carbone.

2 - Application de la méthode et analyse des résultats

Dans la référence originale / 20 /, les auteurs utilisent un excès d'iodure de méthyle (2 à 4 fois la quantité stoechiométrique) et après un chauffage à 75° pendant plusieurs heures, ils obtiennent le dodécyne-10 oate de méthyle ($\underline{7}$) à partir de $\underline{5}$ avec des rendements de l'ordre de 40 à 50 °/$_o$. Les essais peuvent être conduits sans ou avec solvant (éther ou benzène) : les résultats ne semblent pas en être modifiés.

Les essais ont été réalisés en tube scellé, avec un défaut d'iodure de méthyle. Après analyse des mélanges réactionnels en CPV, sur Carbowax 20 000, nous avons pu constater que les rendements n'excédaient pas 40 °/₀ (calculés par rapport à l'iodure de méthyle). De plus, il s'est produit au cours de la réaction un dépôt d'argent métallique sur les parois du tube : ce qui pourrait faire penser à un mécanisme radiculaire mettant en jeu un radical libre du type :

$$CH_3OOC-(CH_2)_8-C\equiv\dot{C}$$

qui pourra redonner $\underline{5}$ ou des polymères. Si ceux-ci se sont bien formés, leur polarité et leur haut poids moléculaire fait que nous ne les avons pas vus en CPV dans les conditions de température auxquelles nous avons travaillé. Par ailleurs, si un tel mécanisme radicalaire a effectivement lieu, selon :

$$CH_3OOC-(CH_2)_8-C\equiv C - Ag \longrightarrow CH_3OOC(CH_2)_8-C\equiv\dot{C} + Ag$$

$$CH_3 I + Ag \longrightarrow \dot{C}H_3 + Ag I$$

$$CH_3OOC(CH_2)_8-C\equiv\dot{C} + \dot{C}H_3 \longrightarrow CH_3OOC-(CH_2)_8-C\equiv C - CH_3$$

on devrait s'attendre à trouver à côté de $\underline{7}$, du méthane et surtout de l'éthane : nous n'avons pas cherché à vérifier si ces produits s'étaient ou non formés, leur formation n'a d'ailleurs pas été observée par les auteurs précités / 20 /.

En raison de la stabilité relative des ions $R-C\equiv C^-$, il est possible que l'alcoylation se fasse par un mécanisme de type SN_2 ("push-pull") avec un état de transition :

$$R\text{-}C{\equiv}C^{-} + CH_3I\ (Ag^{+}) \longrightarrow R\text{-}C{\equiv}C \text{ --- } CH_3\text{---}I \longrightarrow R\text{-}C{\equiv}C\text{-}CH_3 + IAg$$

Quoi qu'il en soit, les rendements obtenus (41 et 43 °/₀ , calculés par rapport à l'iodure de méthyle) nous ont paru notoirement insuffisants et aussi avons-nous cherché d'autres méthodes de métallation des alcynes-1.

Partie Expérimentale

1 - Undécyne-10 oate de méthyle (5)

15 g d'acide undécyne-10 oïque commercial (Litt. (B, 2, 493) : F = 42, 7° et Eb_{15} = 175°) sont chauffés 5 heures à reflux dans 50 cm^3 de méthanol et 1 cm^3 d'acide sulfurique concentré. La solution est neutralisée par la potasse 4N, le méthanol chassé à la trompe à eau, l'ester est repris par 100 cm^3 d'éther, lavé à l'eau.

$Eb_{0,8}$ = 65-66° , n_D^{22} = 1, 4460 , rendement = 73 °/₀ (11, 5 g).

(Litt. (B, 2, III, 1471) : n_D^{21} = 1, 4465 et Eb_1 = 69-71° / 20 /).

2 - Description des essais réalisés

a) 1, 35 g d'$AgNO_3$ (7, 95 mM) sont dissous dans 20 cm^3 d'eau. On ajoute lentement une solution d'hydroxyde d'ammonium 6N, jusqu'à dissolution du précipité d'oxyde d'argent. On ajoute 1, 526 g de 5 (7, 80 mM), un abondant précipité blanc se forme dès la première heure. Le mélange est laissé une nuit sous agitation. Le sel d'argent est filtré sur verre fritté de porosité 4 et le précipité est abondamment lavé à l'eau (et non à l'alcool dans lequel il y a dissolution partielle).

Après séchage au dessicateur, on obtient 2,217 g (7,30 mM) de $CH_3COO-(CH_2)_8-C\equiv C\ Ag$ (F = 75-76° ; Litt. : F = 76-78° / 20 /), soit un rendement de 94 °/₀ .

- Analyse $C_{12}H_{19}O_2Ag$: Calc. °/₀ : Ag 35,3
Trouvé °/₀ : 35,2

2,170 g de sel d'argent de 5 (7,16 mM), sont introduits dans une ampoule à verre épais de 50 cm^3 (figure 3), et qui est adaptée sur une rampe à vide. Le vide est réalisé par une micro-fuite pour éviter les projections de poudre et on transfère 5,91 mM d'iodure de méthyle. Le tube est scellé et chauffé une nuit à l'étuve à 75°C.

On récupère une masse noirâtre (avec des dépôts d'argent métallique sur les parois) qui est dissoute dans l'éther. Après filtration de IAg , les produits sont analysés en CPV sur Carbowax 20 M à 190° et sur DEGS à 220°. Le rendement en 7 est de l'ordre de 40-42 °/₀ .

b) 2,908 g de 5 (14,84 mM) sont laissés une nuit avec 2,50 g (14,70 mM) de nitrate d'argent ammoniacal. On récupère 3,940 g (13,01 mM) de sel d'argent sec (rendement 88 °/₀), qui est laissé comme précédemment une nuit à l'étuve à 85° avec 12,84 mM d'iodure de méthyle. Le mélange est repris par 100 cm^3 d'éther et lavé par HCl 2N et à l'eau. La solution éthérée est séchée sur Na_2SO_4, filtrée et après évaporation de l'éther, les produits sont introduits dans un appareil à distillation sous vide (figure 3). Après avoir réalisé un bon vide (pompe à diffusion de mercure), l'appareil est scellé et on recueille 1,548 g de produits dans la tubulure latérale (il y a un résidu charbonneux important dans le ballon).

L'analyse du distillat montre qu'il s'agit d'un mélange 75/25 de 7 et 5 , ce qui correspond à 1,16 g environ de 7 , c'est-à-dire un rendement de 43 °/₀ par rapport à ICH_3.

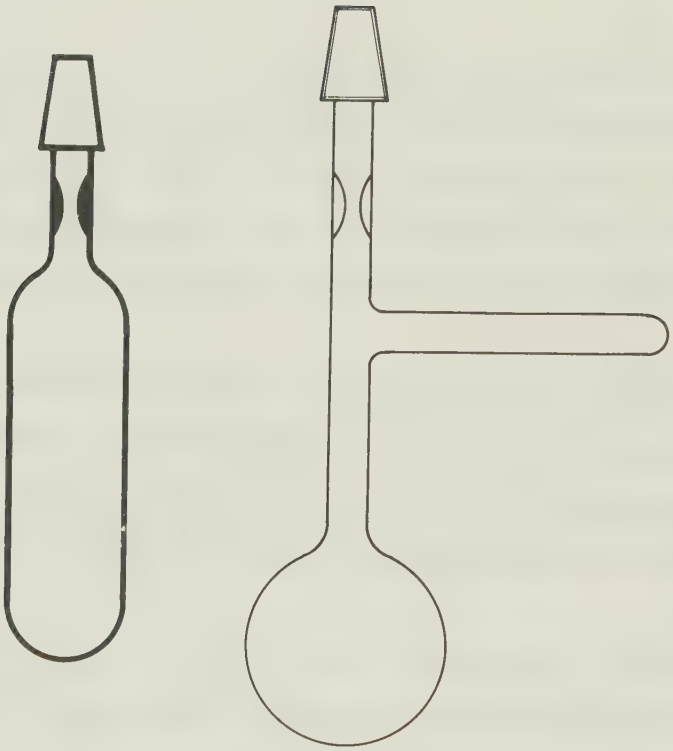


Figure 3 : Ampoules à sceller et à distillation sous vide (méthylation d'acétylures argentiques)

C. METALLATION D'UN ALCYNE-1 PAR UN ORGANO-LITHIEN

Depuis leur obtention en 1930 par ZIEGLER / 21 /, les organo-lithiens ont fait l'objet de nombreux développements en synthèse organique, qui ont été particulièrement bien décrits par GILMAN / 22 /, puis MALLAN / 23 / dans une revue plus récente.

L'obtention directe d'un acétylure de lithium par action du lithium métallique sur un halogéno-acétylénique est plus délicate que la métallation des alcynes-1 par substitution de l'hydrogène acide par le lithium d'un organo-lithien suffisamment réactif.

Cela supposerait également l'obtention de l'halogéno-acétylénique qui n'est pas nécessairement d'un accès facile.

Aussi est-ce par échange entre le butyl-lithium et le N-N diméthylundécyne-10 amide ($\underline{\underline{8}}$) que nous avons tenté de préparer l'alcynure de lithium, en nous inspirant de conditions expérimentales définies par TALALAEVA dans une étude systématique d'un certain nombre d'alcyne-1 yl-lithium / 24 /.

Nous avons utilisé le butyl-lithium commercial qui présente l'avantage d'être relativement stable et très réactif, de donner après réaction du n-butane qui s'échappe du milieu réactionnel et enfin de pouvoir être facilement titré, contrairement au phényl-lithium, par le procédé de double titration de GILMAN / 22 /.

Il en découle pour notre synthèse la suite des réactions ci-après :

$$(CH_3)_2N\text{-}CO\text{-}(CH_2)_8\text{-}C\equiv C\text{-}H + n\text{-}C_4H_9Li \xrightarrow{1} (CH_3)_2N\text{-}CO\text{-}(CH_2)_8\text{-}C\equiv C\text{-}Li + nC_4H_{10}$$

$$(CH_3)_2N\text{-}CO(CH_2)_8\text{-}C\equiv C\text{-}Li + ICH_3 \xrightarrow[2]{HMPT} ILi + (CH_3)_2NCO(CH_2)_8\text{-}C\equiv C\text{-}CH_3 \quad (\underline{\underline{9}})$$

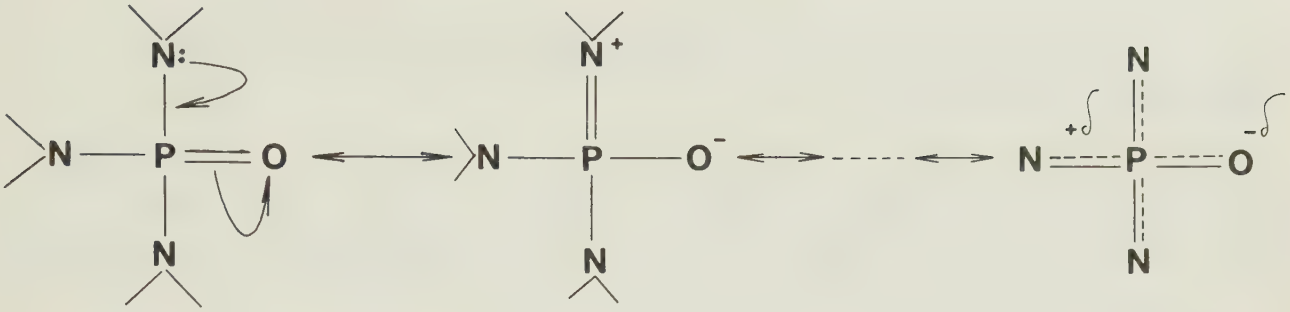
$$\underline{\underline{9}} \xrightarrow[2/\ KOH, EtOH]{1/\ 2H_2/PtO_2} \text{Acide Laurique}$$

La réaction 1 de lithiation se fait dans l'hexane à basse température (- 50 à - 80°), la réaction 2 de méthylation se fait à température ambiante, dans un solvant mixte hexane-hexaméthylphosphotriamide (HMPT), 50 : 50. L'utilisation du HMPT comme co-solvant se justifie par le fait qu'il doit favoriser les réactions d'alcoylation d'organo-alcalins par les halogénures d'alcoyle (NORMANT / 25 /).

Le HMPT est un solvant aprotique dipolaire à caractère basique particulièrement prononcé. La liaison P - O qui peut être soit double, soit ionique, serait au moins 50 °/₀ ionique dans le HMPT. Mais si on constate une forte densité électronique sur l'oxygène selon :

$$(Me_2N)_3\ P = O \longrightarrow (Me_2N)_3\ P^{+\delta}\text{----}O^{-\delta}$$

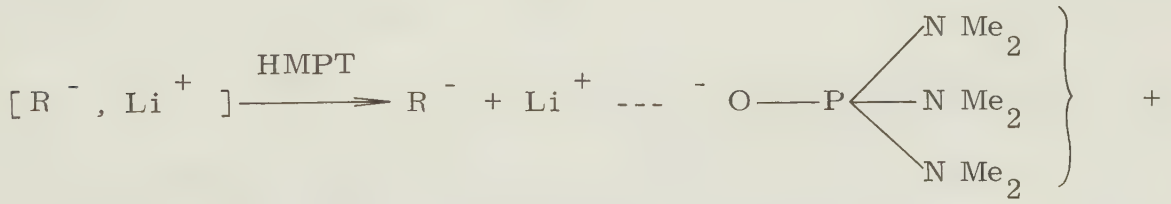
il y a délocalisation de la charge positive sur le reste de la molécule, due à l'intervention des doublets des azotes et l'on aura les structures limites mésomères suivantes :



Chaque structure mésomère sera également stabilisée par effet inductif donneur (+ I) des groupes méthyles que porte l'azote concerné. L'énergie de résonance de ces diverses structures explique la forte polarité de la liaison phosphore-oxygène et donc la basicité du HMPT. Ce solvant sera donc caractérisé par un pouvoir dissociant et solvatant élevé.

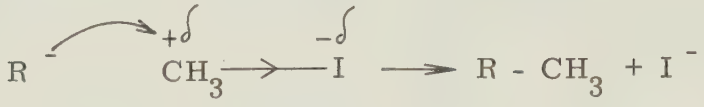
Dans un solvant comme le THF, un organo-lithien de type R-Li sera ionisé mais peu dissocié : il est sous forme d'une paire d'ions $[R^-, Li^+]$.

L'addition du HMPT va entraîner la dissociation de la paire d'ions et la solvatation du cation métallique Li^+ :



La solvatation d'un cation sera d'autant plus marquée que celui-ci est petit (c'est le cas du lithium). L'encombrement stérique autour de l'atome de phosphore, la dimension de l'anion et la délocalisation de la charge positive dans le HMPT font qu'aucune solvatation de l'anion ne peut avoir lieu.

L'agent nucléophile R^- ainsi libéré sera donc plus réactif vis-à-vis de l'halogénure :



Analyse et discussion des résultats

Le mélange réactionnel est analysé en CPV sur colonne de "célite" imprégnée à 20 °/₀ de polyéthylène glycol de poids moléculaire moyen 20 000 (Carbowax 20 M) a une température de 200°C. Les analyses sont réalisées avant et après hydrogénation.

1 - Résultats des différents essais

Nous les avons réunis dans le Tableau II (page suivante). La composition du mélange des produits est évaluée d'après les chromatogrammes. Le rendement en $\underline{\underline{9}}$ est exprimé par rapport à l'iodure de méthyle. Enfin, ces données sont établies sur le mélange brut, avant hydrogénation.

1.1 - Analyse du premier essai

On obtient un mélange de quatre constituants dont l'un est la matière première ($\underline{\underline{8}}$), les autres ayant des indices de rétention relatifs de 0,31 , 0,46 et 1,50. Après hydrogénation on obtient un nouveau mélange de quatre produits dont les indices de rétention relatifs sont 0,32 - 0,43 - 1,00 et 1,31, les deux produits les plus retenus par la phase liquide sont identifiés respectivement au N-N diméthylundécanamide ($\underline{\underline{10}}$) et au

TABLEAU II

Essai	8 (mM)	BuLi (mM)	Temp. de lithiation	ICH_3 (mM)	Composition du mélange en °/o					Rdt °/o 8 / ICH_3	Note
					9	8	12	13	16		
1	9,08	9,00	- 50	6,00	30	30	15	22	-	50	
2	11,0	11,00	- 40	5,45	25	25	10	8	30	50	
3	4,0	4,0	- 50	-	-	70	28	-	-	-	
4	12,02	12,0	- 80	6,49	-	18	24	30	10	-	1
5	8,02	8,0	- 20	7,39	20	35	10	25	-	20	1
6	40	40	- 50	28	20	30	10	15	15	30	2

8 : N-N diméthylundécyne-10 amide

9 : N-N diméthyldodécyne-10 amide

12 : pentadécyne-1 one-11

13 : héxadécyne-2 one-12

16 : N-N diméthylundécyne-9 amide

Note 1 : Les essais 4 et 5 réalisés à des températures différentes sembleraient indiquer que les plus basses températures sont favorables à l'addition du butyl-lithium sur la liaison carboxyle.

Note 2 : c'est à partir de cet essai que nous avons isolé les produits 12 et 13 .

N-N diméthyldodécanamide ($\underline{\underline{11}}$) (voir figure 4). Nous en déduisons la structure du composé le plus retenu avant hydrogénation : il s'agit du produit attendu, le N-N diméthyldodécyne-10 amide ($\underline{\underline{9}}$) , qui représente 31 °/₀ du mélange, ce qui correspond à un rendement brut de 47 °/₀ par rapport à l'iodure de méthyle compte-tenu de l'excès de matière première utilisée ($\underline{\underline{8}}$). L'étude du mélange réactionnel avant hydrogénation par spectrométrie infra-rouge (entre deux faces de NaCl) va nous renseigner sur la structure possible des deux impuretés de synthèse (figure 5) :

- 3 315 cm^{-1} et 2 120 cm^{-1} : vibrations d'allongement dues à l'acétylénique vrai résiduel ($\nu_{\equiv C-H}$ et $\nu_{C\equiv C}$).
- 1 645 cm^{-1} et 1 255 cm^{-1} : vibrations d'allongement caractéristiques de la fonction amide tertiaire ($\nu_{C=O}$ et ν_{C-N}).
- 1 710 cm^{-1} : vibration d'allongement d'un carbonyle engagé dans une fonction cétone.

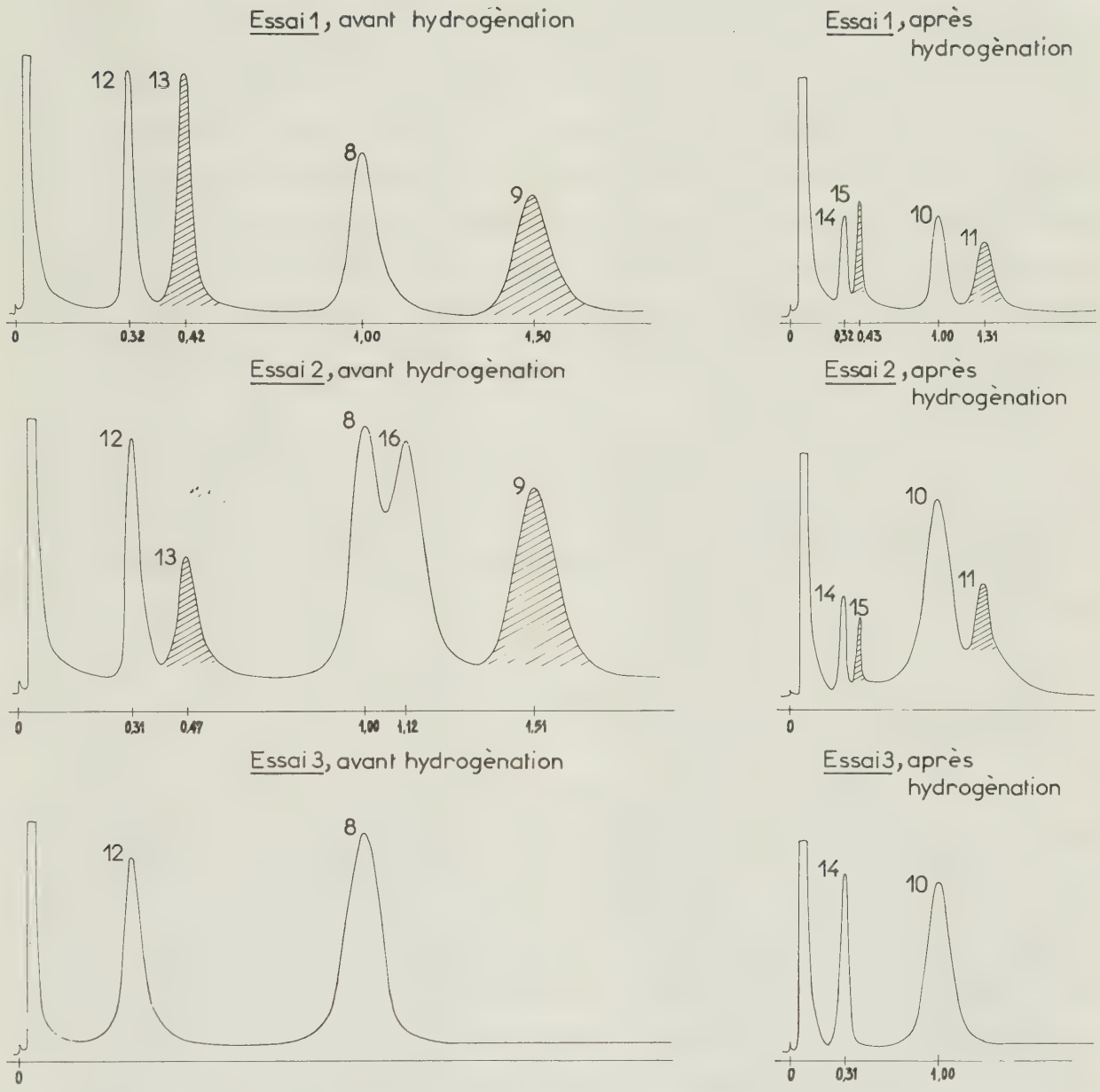
Le reste du spectre est identique à celui d'un témoin $\underline{\underline{8}}$ réalisé dans les mêmes conditions (ν_{CH_2} à 2 860 et 2 930 cm^{-1}, vibrations de déformation symétrique des méthyl à 1 380 et 1 460 cm^{-1}).

On constate qu'on ne voit pas la vibration de la liaison $C\equiv C$ disubstituée, ce qui n'est pas étonnant étant donné sa faible intensité.

Le point important est l'apparition d'un pic à 1 710 cm^{-1} caractéristique d'une fonction cétone, ce qui conduirait aux structures possibles suivantes :

$CH_3-CH_2)_3-CO-(CH_2)_8\ C\equiv CH$ (pentadécyne-1 one-11 : $\underline{\underline{12}}$)

et $CH_3-(CH_2)_3-CO-(CH_2)_8C\equiv C-CH_3$ (hexadécyne-2 one-12 : $\underline{\underline{13}}$)



8 : $(CH_3)_2N-CO-(CH_2)_8-C \equiv CH$

9 : $(CH_3)_2N-CO-(CH_2)_8-C \equiv C-CH_3$

10 : $(CH_3)_2N-CO-(CH_2)_9-CH_3$

11 : $(CH_3)_2N-CO-(CH_2)_{10}-CH_3$

12 : $CH_3-(CH_2)_3-CO-(CH_2)_8-C \equiv CH$

13 : $CH_3-(CH_2)_3-CO-(CH_2)_8\,C \equiv C-CH_3$

14 : $CH_3-(CH_2)_3-CO-(CH_2)_9-CH_3$

15 : $CH_3-(CH_2)_3-CO-(CH_2)_{10}-CH_3$

16 : $(CH_3)_2N-CO-(CH_2)_7-C \equiv C-CH_3$

Figure 4 : Chromatographie en phase vapeur de différents essais de métallation au butyl-lithium (Carbowax 20M, 200°C)

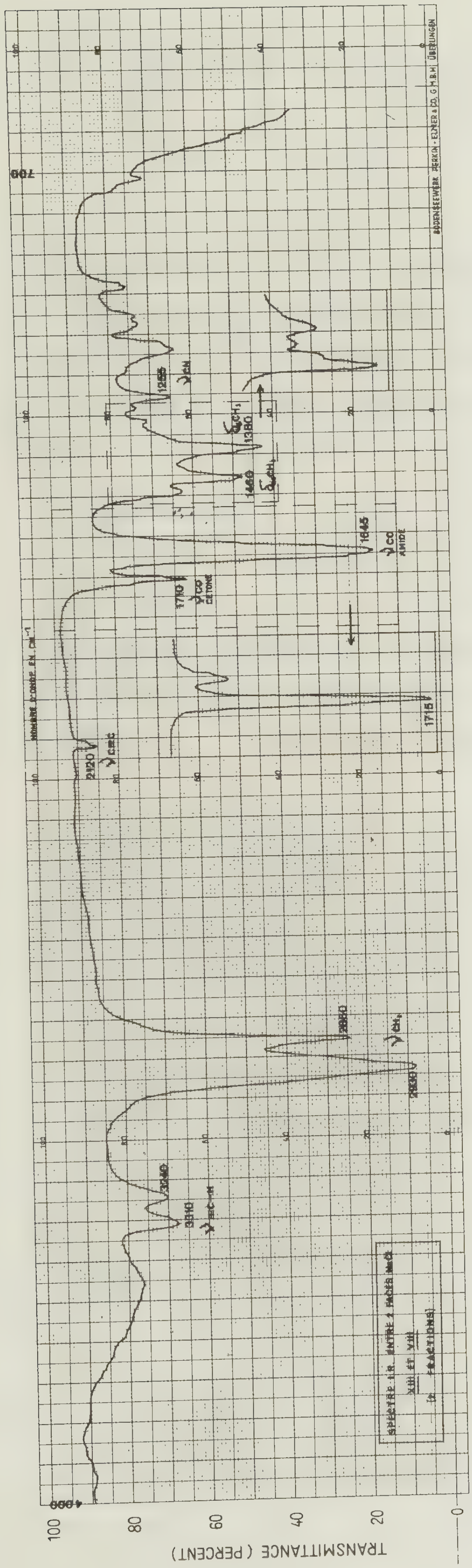
puis après hydrogénation à la pentadécanone-5 ($\underline{\underline{14}}$) et à l'hexadécanone-5 ($\underline{\underline{15}}$). Nous avons eu la confirmation que les produits $\underline{\underline{9}}$ et $\underline{\underline{13}}$ proviennent bien par méthylation de $\underline{\underline{8}}$ et $\underline{\underline{12}}$ respectivement par un essai sans iodure de méthyle et hydrolysé directement après lithiation (essai 3) comme on peut le voir sur la figure 4. Enfin, pour avoir une preuve définitive de la structure des composés $\underline{\underline{12}}$ et $\underline{\underline{13}}$, nous avons réalisé un essai (n° 6) sur de plus grandes quantités de produit. Après distillation, ces produits ont été séparés par chromatographie en phase vapeur préparative puis comparés après hydrogénation à des témoins préparés par une autre méthode.

Les résultats de l'analyse élémentaire, la coïncidence des spectres infra-rouge et R.M.N. ainsi que l'analogie des temps de rétention en CPV sur plusieurs phases de polarités différents confirment bien les structures proposées.

1.2 - Analyse du deuxième essai

L'analyse du mélange réactionnel en CPV a montré la formation d'un cinquième produit ($\underline{\underline{16}}$) sortant après la matière première (indice de rétention relatif : 1,12). Après hydrogénation, il n'y a plus que quatre produits : le pic correspondant à la matière première saturée ($\underline{\underline{10}}$) étant beaucoup plus important que précédemment (figure 4). On peut logiquement en déduire que $\underline{\underline{16}}$ est un produit d'isomérisation de $\underline{\underline{8}}$ soit le N-N diméthyl undécyne-9 amide. Confirmation nous en a été donnée par confrontation avec un témoin $\underline{\underline{16}}$ obtenu au cours d'une autre synthèse (paragraphe E) : produit et témoin ayant le même temps de rétention en CPV sur des phases de polarité différentes (Silicone OV_1 , Carbowax 20 M, DEGS).

Ces phénomènes d'isomérisation des triples liaisons en milieu HMPT ont d'ailleurs déjà été signalés par NORMANT / 26 / :



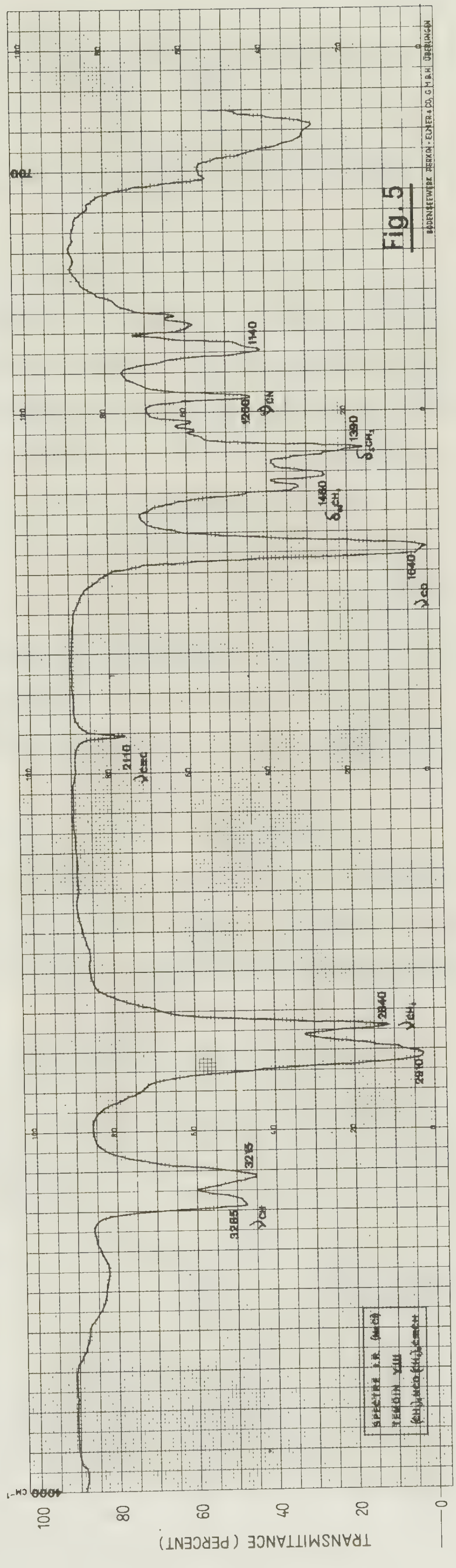


Fig. 5

$$R\text{-}CH_2\text{-}C \equiv CH \rightleftharpoons R\text{-}CH = C = CH_2 \rightleftharpoons R\text{-}C \equiv C\text{-}CH_3$$

2 - Discussion des résultats obtenus

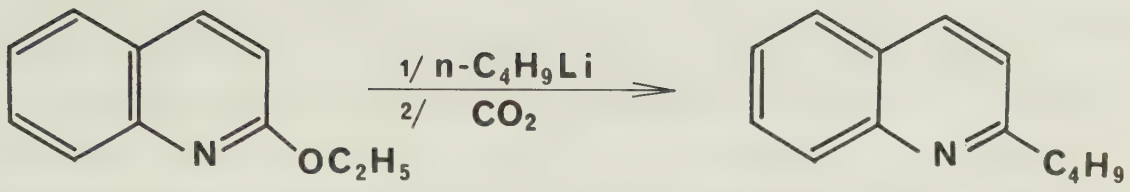
La réaction de lithiation-méthylation se fait avec d'excellents rendements globaux qui vont de 75 à 90 °/₀. Néanmoins le rendement en N-N diméthyldodécyne-10 amide ne dépasse pas 45 à 50 °/₀ à cause d'une réaction antagoniste du butyl-lithium sur la fonction amide di-substituée.

La formation de cétones par action d'un organo-magnésien sur un amide di-substitué est connue depuis fort longtemps : MAXIM / 27 / et COUTURIER / 28 / ont pu préparer un certain nombre de cétones aromatiques par cette méthode. La formation d'aldéhydes par action de dialcoyl-formamides sur un réactif de Grignard constitue la réaction de BOUVEAULT et a déjà été longuement décrite (SMITH et BAYLISS / 29 /).

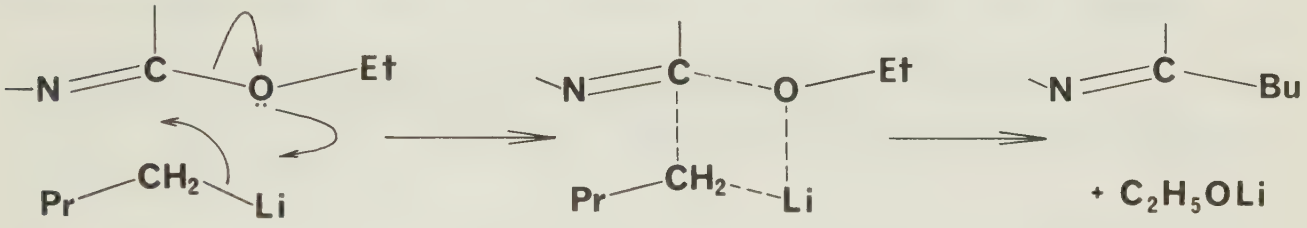
Néanmoins, que les organo-lithiens qui se révèlent dans certains cas moins réactifs que leur analogues magnésiens réagissent avec les amides tertiaires, malgré l'encombrement stérique que ceux-ci présentent, est beaucoup moins évident.

Dans les revues que nous avons précédemment signalées / 22 , 23 /, il existe peu d'exemples où le radical de l'organo-lithien se substitue à un hétéro-atome.

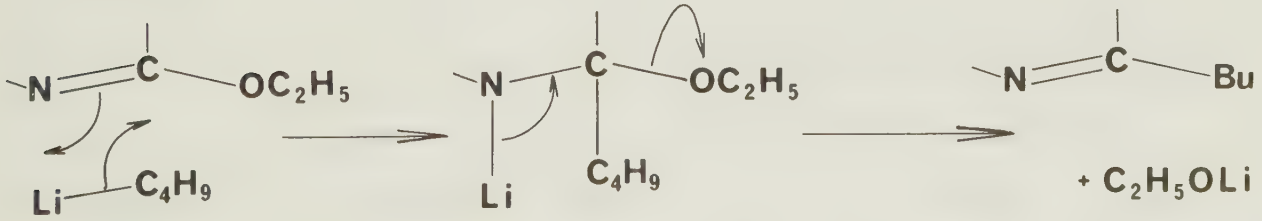
GILMAN et BEEL / 30 / décrivent l'action du n-Butyl-lithium sur l'éthoxy-2 quinoléine :



où l'on obtient la n-butyl-2 quinoléïne et non pas l'acide éthoxy-2 quinoléïne-3 carboxylique. Nous avons retenu cet exemple de la série hétérocydique car les auteurs proposent deux mécanismes pour cette réaction : l'attaque électrophile par le cation sur l'hétéroatome O avec un mécanisme concerté :

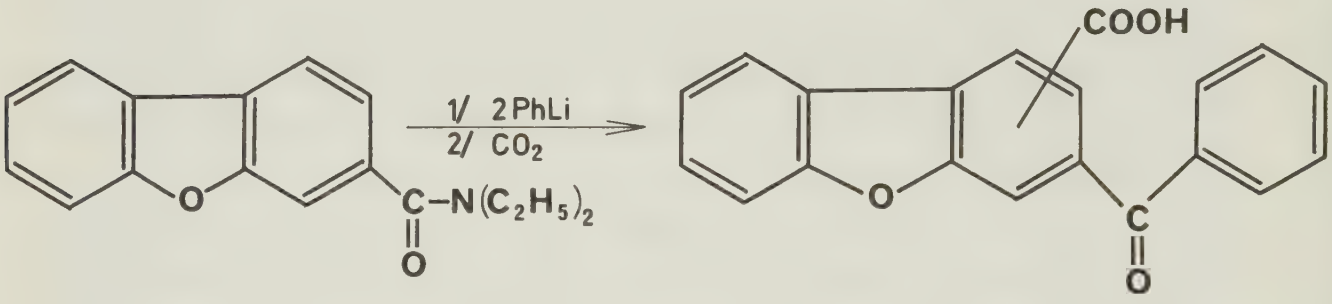


ou bien, plus simplement, l'addition du butyl-lithium sur la liaison azométhine, suivie d'un réarrangement :



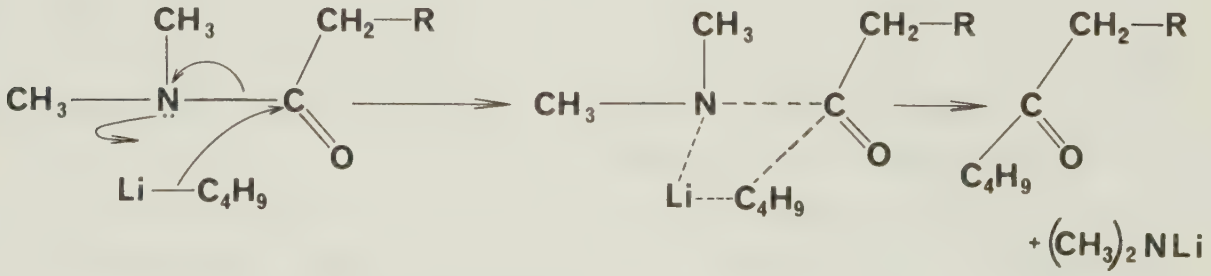
Cette seconde réaction paraît plus vraisemblable puisque ces auteurs ont pu préparer quantitativement la n-butyl-2 quinoléïne à partir de quinoléïne par action de n-BuLi à - 75°C.

WILLIS pour sa part / 31 / a obtenu une cétone aromatique par action du phényl-lithium sur le di-éthylamide de l'acide dibenzofuranne-2 carboxylique :

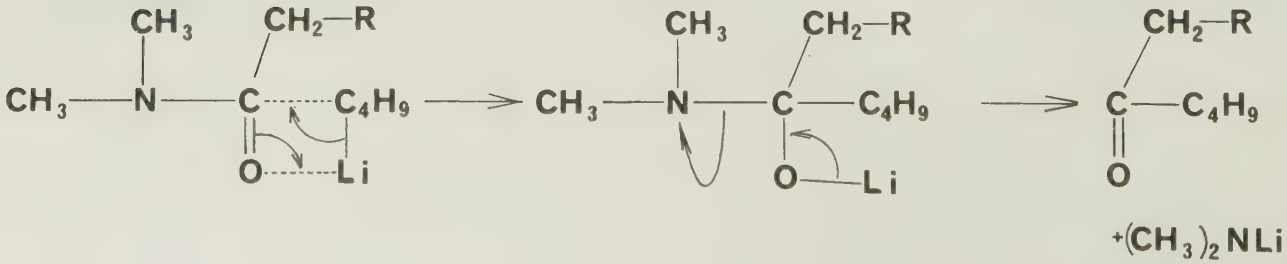


Dans le cas qui nous intéresse, nous pouvons par conséquent envisager deux mécanismes de réaction :

- Attaque électrophile par le cation Li de l'hétéroatome N :



- Addition sur la liaison carbonyle :



Nous pencherons en fait pour le second mécanisme qui passe par l'intermédiaire d'un complexe relativement stable qui a déjà été décrit, notamment dans les synthèses organomagnésiennes, et la réaction consisterait en l'addition pure et simple de l'organolithien sur la liaison carbonyle. Il existe des exemples dans la littérature de formation d'aldéhydes ou de cétones à partir d'un organo-lithien et de diméthylformamide ou de N-N diméthylacétamide : par exemple BRAUDE et EVANS / 32 / préparent le diméthyl-2, 3 butène-2 al avec un rendement de 40 °/₀ à partir du lithium-2, méthyl-3, butène-2 et de DMF et d'autres aldéhydes dans des conditions similaires avec des rendements de 26 à 70 °/₀.

La méthode d'EVANS a été élargie pour pouvoir utiliser des N-N diméthylamides à plus longue chaîne : c'est ainsi que IZZO et SAFIR / 136 / ont pu préparer avec des rendements de 50 à 80 °/₀ un certain nombre d'alcanones-3 à partir de N-N diméthypropanamide et de l'alcoyl-lithium correspondant.

Si par conséquent le butyl-lithium s'additionne sur les fonctions carbonyles, mêmes encombrées stériquement : il est peu vraisemblable que nous puissions améliorer beaucoup le rendement de cette réaction en N-N diméthyl dodécyne-10 amide, au détriment de l'hexadécyne-2 one-12 Il aurait fallu entreprendre une étude systématique des conditions de lithiation où auraient variés les deux facteurs déterminants : la température de la réaction de lithiation et la concentration en butyl-lithium, par rapport à la matière première ($\underline{\underline{8}}$). Il ne semblerait pas qu'une plus basse température (- 80° au lieu de - 20°) permette d'éviter la réaction d'addition du lithien sur le carbonyle, les résultats expérimentaux sont cependant trop disparates pour pouvoir l'affirmer.

Il faut cependant signaler que E.J. COREY et coll. / 141 / ont pu préparer le dérivé lithié du propynoate de méthyl par action du n-butyl-

lithium à basse température (- 78°), sous azote, dans le THF, sans pour autant observer l'addition du lithien sur le carbonyle de la fonction ester.

Il nous a cependant paru préférable de nous orienter vers d'autres moyens de métallation des acétyléniques vrais.

Partie Expérimentale

1 - N-N diméthyl undécyne-10 amide (8)

100 g d'acide undécyne-10 oïque (Farchan Research Lab.) sont introduits dans un ballon tricol d'un litre muni d'un réfrigérant ascendant et d'une garde à $CaCl_2$. Le chlorure de thionyle utilisé a été distillé, une première fois sur quinoléïne puis sur huile de lin. On introduit 250 cm^3 de $SOCl_2$ et on porte à reflux pendant 3 heures. La réaction terminée on adapte un réfrigérant descendant et on distille l'excès de chlorure de thionyle dont les dernières traces sont chassées sous vide partiel. Le mélange réactionnel est repris par 500 cm^3 d'éther anhydre. On adopte un tube plongeur et on réalise un barbotage de diméthylamine jusqu'à ce que la solution devienne basique. Après une heure, le mélange est acidifé par HCl 6N, la phase éthérée est lavée à l'eau, à $Na_2 CO_3$ 5 °/₀, de nouveau à l'eau. L'éther est chassé et le produit est distillé :

On recueille 78 g de 8 (rendement : 68 °/₀), $Eb_{0,2}$: 125-126°C, F : 29-30° (Litt. : 30-31° / 66 /).

- Spectre IR (appareil Perkin-Elmer, entre deux faces NaCl) :

$\nu_{\equiv C-H}$ = 3 280 et 3 210 cm^{-1} , $\nu_{C\equiv C}$ = 2 105 cm^{-1} , $\nu_{C=O}$ = 1 645 cm^{-1}

- Spectre R.M.N. (appareil Jeol, 60 MHz, dans CCl_4) :

178 et 170 cps : résonance de $-N(CH_3)_2$, la libre rotation n'a pas lieu autour de la liaison C-N

133 à 125 cps : superposition des méthylènes en α de $C\equiv C$ et $C=O$.

114 cps : triplet du proton acétylénique.

80 cps : méthylènes aliphatiques.

- Analyse $C_{13}H_{23}NO$: Calc. °/₀ : C 74,64 H 11,00 N 6,70
Trouvé °/₀: 74,08 11,10 6,82

2 - Hexadécanone-5 (15), préparée selon CASON et PROUT / 11 /

110 g d'acide laurique (0,55 mole) réagissent comme précédemment avec 100 cm^3 de chlorure de thionyle. Le chlorure de l'acide laurique est distillé ($Eb_{0,4}$: 86-87°), on en recueille 103,85 g (0,47 mole), soit un rendement de 85 °/₀ .

Par ailleurs, 68,5 g (0,50 mole) de bromure de n-butyle réagissent avec 12,15 g de magnésium dans 250 cm^3 d'éther anhydre à 0°. Après disparition du métal on introduit 48,8 g de $CdCl_2$ en une seule fois. Le mélange est réchauffé à température ambiante et laissé une heure sous agitation. L'éther distillé, on obtient un résidu noirâtre et compact. On reprend par 200 cm^3 de benzène à reflux jusqu'à dispersion du solide.

Le chlorure d'acide est ajouté en une demi-heure, la réaction se poursuit pendant deux heures. Après hydrolyse par un mélange glace-

H_2SO_4, 2N, on extrait la solution aqueuse par deux fois 100 cm^3 de benzène, les fractions sont rassemblées, lavées à l'eau, à Na_2CO_3 5 °/₀, par une solution saturée de NaCl puis à l'eau.

Après séchage sur Na_2SO_4 et filtration, le solvant est chassé et le produit est distillé : $Eb_{0,5}$: 126-127°.

On récupère 70 g de $\underline{\underline{15}}$ (rendement 55 °/₀ par rapport à l'acide laurique). Le produit est recristallisé deux fois dans le n-pentane, une fois dans l'acétate d'éthyle, après séchage on obtient $\underline{\underline{15}}$ de point de fusion : 36,5-37° (Litt. : 37-38° / 33 /).

- Spectre IR (pastille KBr) :

$\nu_{C=O}$ = 1 700-1 705 cm^{-1}, bandes à 1 130, 1 370, 1 405 et 1 460 cm^{-1}.

- Analyse $C_{16}H_{32}O$:

Calc. °/₀	: C	79,93	H 13,42
Trouvé °/₀	:	79,91	13,52

3 - Pentadécanone-5 ($\underline{\underline{14}}$), selon / 11 /

42,5 g (0,23 mole) d'acide undécylénique donnent 43,1 g (0,208 mole) de chlorure d'acide qui distillé à 69-71° sous 0,5 mm.

Le di-n-butylcadmium est préparé à partir de 34,25 g (0,25 mole) de bromure de n-butyle et 6,1 g de magnésium puis 23,4 g de (0,125 mole) de $CdCl_2$. Après condensation, la cétone éthylénique est isolée puis hydrogénée à pression et température normales sur oxyde de platine Adams, dans le benzène (consommation d'hydrogène : 2,7 litres). Après filtration et évaporation du benzène, le produit est distillé : $Eb_{0,5}$: 102-103°, on

récupère 26 g de $\underline{\underline{14}}$ (rendement 50 °/₀ par rapport à l'acide). Après deux recristallisations dans le n-pentane :

- Point de fusion : 30,5 - 31° (Litt. : 31,2-32 / 33 /).

- Spectre IR (pastille KBr) :

ν_{CO} : 1 710-1 715 cm^{-1}, bandes à : 1 130, 1 365, 1 400, 1 460 cm^{-1}.

- Analyse $C_{15} H_{30} O$: Calc. °/₀ : C 79,52 H 13,38
Trouvé °/₀ : 79,57 13,36

4 - Description d'un essai-type

Dans un ballon de 100 cm^3 à deux tubulures, monté sur la rampe à vide par l'intermédiaire d'un réfrigérant et que l'on a balayé par un courant d'azote sec, on introduit 4,5 cm^3 d'une solution de butyl-lithium (FLUKA) (9,0 mM) dans l'hexane préalablement titrée par la méthode de la double titration de GILMAN / 22 /. Le titre de la solution est de 2 mM/cm^3. Le ballon est gelé dans l'azote liquide, puis à contre-courant d'azote, on introduit 1,900 mg de $\underline{\underline{8}}$ en solution dans 15 cm^3 d'hexane. Le ballon est rebouché puis réchauffé à - 50°. La réaction se poursuit sous agitation pendant 3 heures. Le ballon est de nouveau gelé, on fait le vide et on dégaze soigneusement la solution par réchauffements et congélations successifs . On introduit 20 cm^3 de HMPT à contre-courant d'azote puis, ayant de nouveau fait le vide, on transfère l'iodure de méthyle contenu dans un tube à queue de cochon (852 mg, 6,00 mM). On laisse revenir à température ambiante et la réaction se poursuit 15 heures sous agitation. On hydrolyse par 20 cm^3 d'eau et on reprend par 100 cm^3 d'éther. La phase aqueuse est décantée et la solution éthérée est lavée par deux fois 30 cm^3 d'eau. Les eaux de lavage sont réunies, extraites à l'éther, puis les fractions éthérées sont rassemblées et lavées deux fois par 20 ml d'eau. Ce

traitement élimine le HMPT qui passe dans la phase aqueuse. La solution est séchée sur Na_2SO_4 puis filtrée, l'éther et l'hexane chassés, on recueille 2 228 mg de produits analysés en CPV (sur Carbowax 20 M, 200°).

L'hydrogénation est effectuée dans 20 cm^3 d'acétate d'éthyle à température ambiante et à la pression atmosphérique (catalyseur : 50 mg de PtO_2 Adams). Consommation d'hydrogène : 395 cm^3 pour une quantité théorique de 375 cm^3.

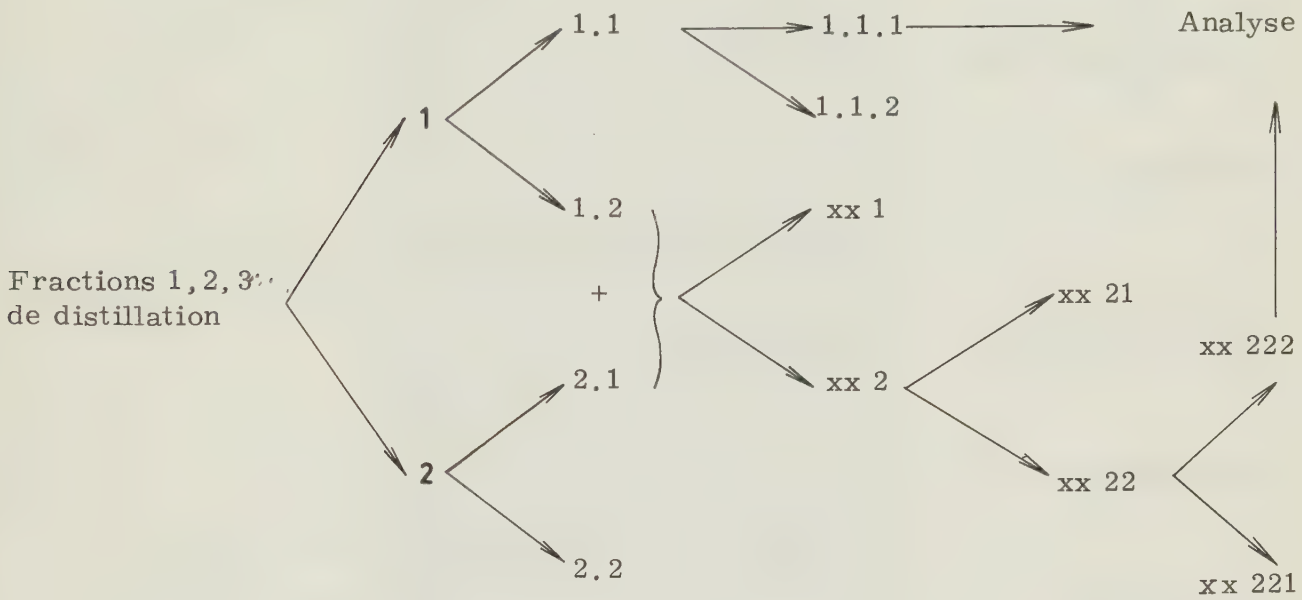
5 - Isolement, purification et analyse des deux produits secondaires

L'essai n° 6 nous a donné 11,6 g d'un mélange de produits qui est distillé sous le vide de la pompe à palettes (0,1 mm). Il n'y a pas de paliers bien nets :

Fraction 1	:	68° à 78°
Fraction 2	:	75° à 86°
Fraction 3	:	85° à 95°
Fraction 4	:	110° à120°
Fractions 5 et 6	:	124° à 128°

L'analyse en CPV montre que les fractions 1, 2 et 3 sont constituées principalement des deux impuretés légères : elles sont réunies pour un poids de 2,2 g. La séparation de ces produits est effectuée par CPV préparative sur 4 mètres de colonne de Carbowax 20 M (2 colonnes d'acier inox en forme de U, diamètre intérieur 18 mm, remplies de célite hydrofugée : ANAPREP type ABS 50/60 Mesh-Analabs, USA), température : 180° , gaz vecteur : hélium. L'appareil ayant servi à cette purification a été construit dans ce laboratoire (1, 34) : nous le décrirons plus longuement lorsque nous parlerons de la purification de l'acide laurique ^{14}C-8.

Nous avons injecté au départ 800 mg de produit, après passage sur colonne le produit se dépose dans des pièges (au nombre de 2 sur cet appareil) où il est récupéré par rinçage avec un solvant. Un certain nombre d'injections ont été nécessaires pour obtenir ces deux produits suffisamment purs, comme le montre le diagramme suivant :



Nous avons pu récupérer environ 100 mg de chacun des deux produits.

1) Analyse produit 1

$C_{15} H_{26} O$ ($\underline{\underline{12}}$)	Calc. °/₀	: C	81,00	H 11,80	N 0,00
	trouvé °/₀	:	80,35	12,00	0,60

Analyse produit 2

$C_{16} H_{28} O$ ($\underline{\underline{13}}$)	Calc. °/₀	: C	81,29	H 11,94	N 0,00
	trouvé °/₀	:	81,22	12,37	0,20

2) Spectres IR

On a bien la bande de vibration d'allongement d'un carbonyle engagé dans une fonction cétone : $\nu_{C=O}$ à 1 705-1 715 cm^{-1} et pour le premier produit les $\nu_{\equiv C-H}$ et $\nu_{C\equiv C}$ caractéristiques d'un alcyne vrai à 3 280 et 2 110 cm^{-1} (figure 6). Par ailleurs les spectres de ces produits après hydrogénation sont superposables aux spectres des témoins $\underline{\underline{14}}$ et $\underline{\underline{15}}$ que nous avons préparés.

3) Spectres R.M.N. (60 MHz)

Ils ont été réalisés après hydrogénation et ils sont superposables aux spectres de $\underline{\underline{14}}$ et $\underline{\underline{15}}$. Nous reproduisons, figure 7, le spectre du produit identifié à l'hexadécanone-5 (solvant CCl_4).

4) Identification en CPV

Le temps de rétention en CPV des produits purifiés, après hydrogénation, ont été comparés à ceux des produits résultant de l'essai n° 1, également hydrogénés. Ils sont bien identiques, tant en injections séparées qu'en mélange et sur des phases de polarités différentes. Nous avons trouvé les indices de rétention relatifs suivants :

TABLEAU III

	DEGS, 220°	Silicone OV_1 190°	Carbowax 20 M 180°
Pentadécanone-5	0,24	0,82	0,41
Hexadécanone-5	0,29	1,18	0,54
N-N diméthyl undécanamide	1,00	1,00	1,00
N-N diméthyllaurylamide	1,28	1,43	1,35

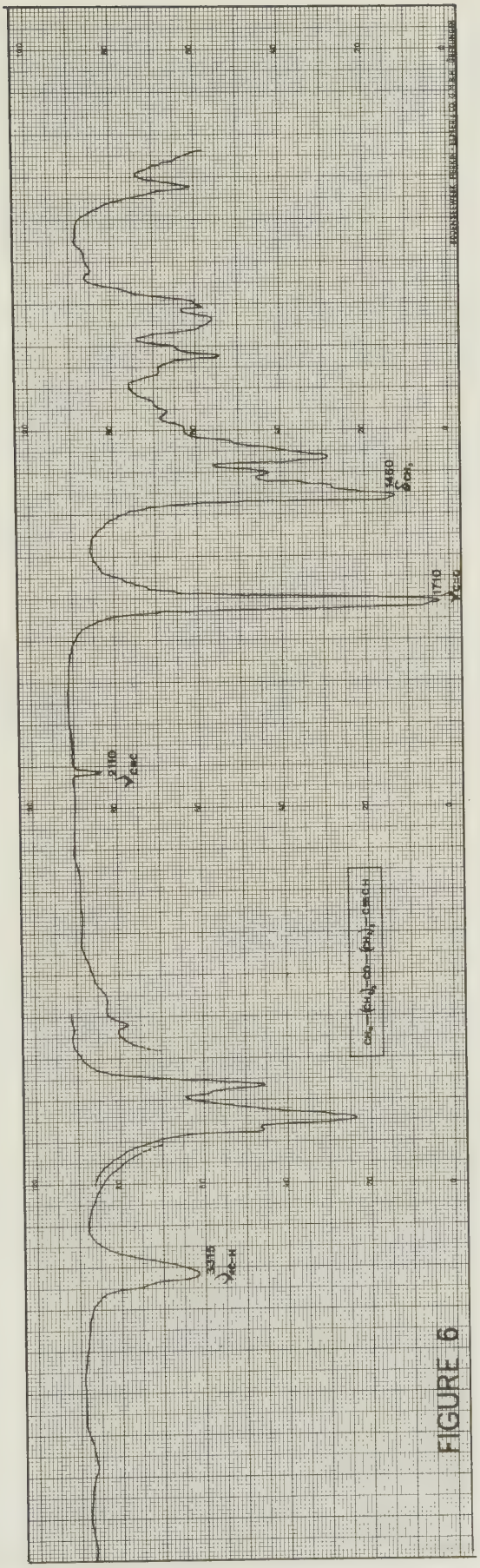

3315
$\gamma_{\equiv C-H}$
3110
$\gamma_{=C-H}$
1710
$\gamma_{C=O}$
1460
δ_{CH_2}

FIGURE 6

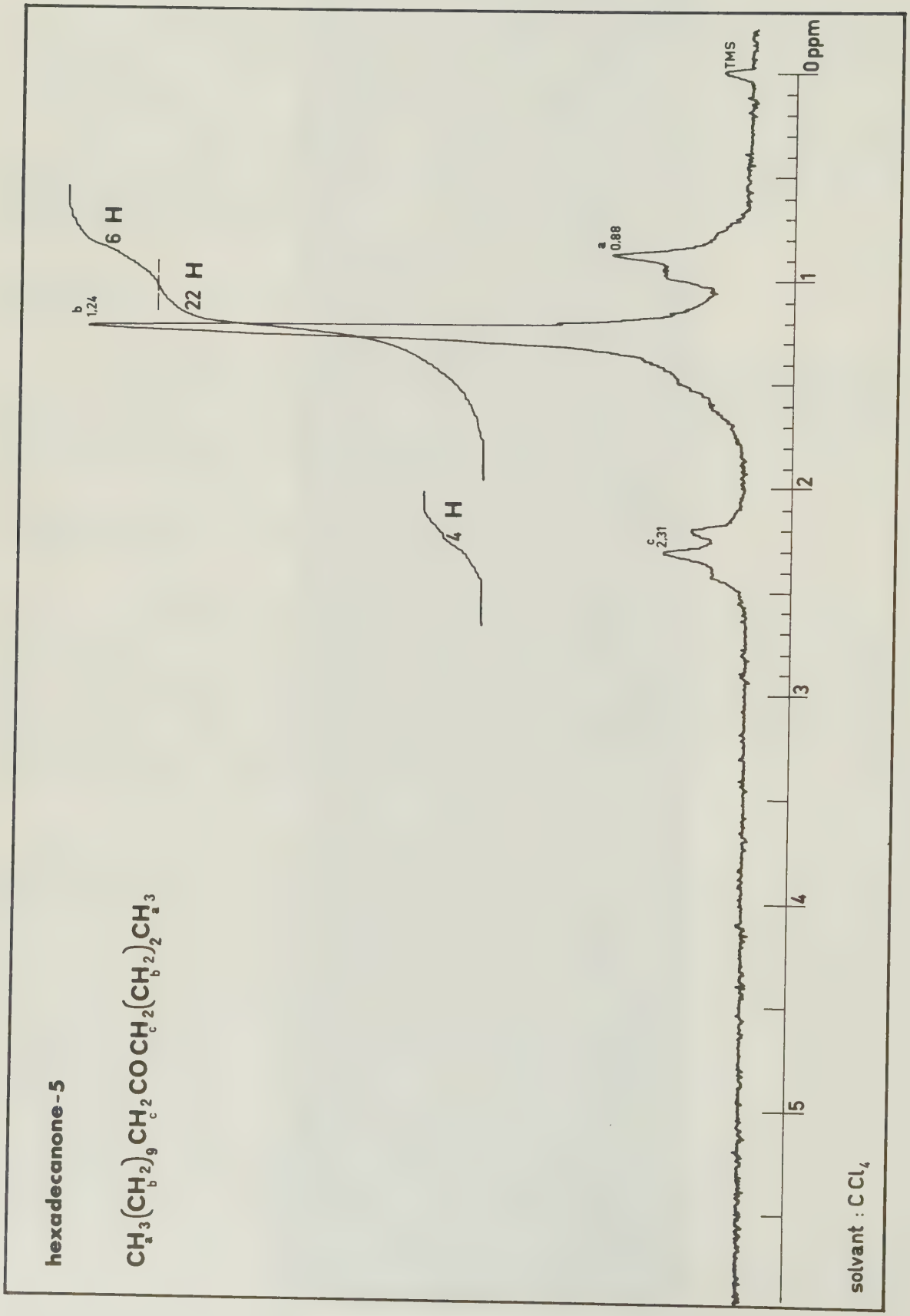

hexadecanone-5
$CH_{a3}(CH_{b2})_9CH_{c2}COCH_{c2}(CH_{b2})_2CH_{a3}$
6 H
22 H
4 H
b 1.24
a 0.88
c 2.31
TMS
0 ppm
1
2
3
4
5
solvant : CCl_4

FIG. 7

D. METALLATION D'UN ALCYNE-1 PAR UN METAL ALCALIN EN MILIEU HMPT

1 - Description de la méthode

Il est possible de préparer directement un alcynure par action d'un métal alcalin dans un solvant approprié. C'est ainsi que NORMANT / 25 / a pu réaliser de telles métallations, suivies de nombreuses alcoylations dans l'hexaméthylphosphotriamide (HMPT). Il faut cependant noter que les alcynes vrais ne sont pas métallés par les métaux alcalins en milieu "hexamétapol" seul / 35 /.

Dans ce laboratoire, PIHCAT, GUERMONT et LEVRON / 12 / ont pu lithier dans des conditions l' (heptyne-6 yl)-2 dioxolane-1,3, en milieu HMPT, par l'intermédiaire des anions radicaux formés et stabilisés par le benzène.

L'acétylénique doit être utilisé en excès du fait que son isomérisation partielle sous l'influence du milieu alcalin ne peut être évitée / 26 /.

Nous avons essayé de métaller le N-N diméthylundécyne-10 amide par le lithium et par le sodium dans un solvant mixte HMPT-benzène, en opérant à froid dans des conditions anhydres, avec un excès de métal par rapport à ICH_3 et un excès de $\frac{8}{=}$ par rapport au métal. La méthylation se fait également à froid ; un léger chauffage n'a pas sensiblement modifié les résultats.

Les essais réalisés ont été assez nombreux et nous ont permis de dégager les résultats suivants :

1.1 - Les produits obtenus varient considérablement selon la proportion HMPT/benzène que l'on utilise (figure 8 où sont différenciés les pics correspondant aux produits ayant subis la méthylation).

1.2 - Le sodium s'avère être plus intéressant que le lithium pour la métallation de la triple liaison : les rendements moyens en $\underline{9}$ sont respectivement de 53 °/₀ et de 30 °/₀ dans des essais où toutes les autres conditions expérimentales étaient identiques.

1.3 - Les réactions qui peuvent avoir lieu dans ces conditions sont assez nombreuses, nous en avons distingué quatre types :

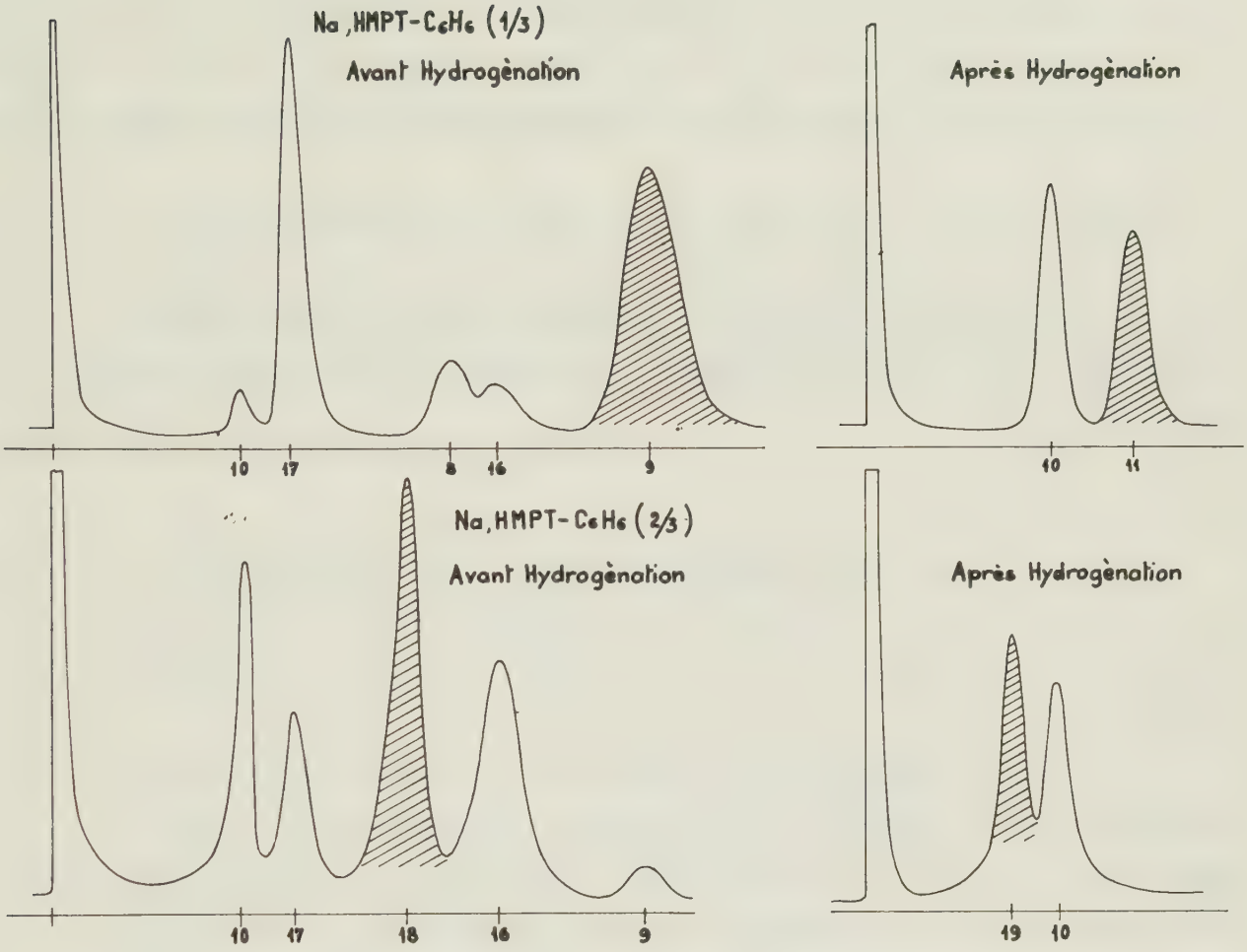
- Réaction de métallation de la triple liaison
- Réactions de réductions de la triple liaison par le HMPT
- Réaction d'isomérisation de la triple liaison
- Réaction de métallation en α du groupement carbonyle.

Nous allons décrire en détail les phénomènes observés.

2 - Analyse et discussion des résultats

2.1 - Métallation de la triple liaison

C'est évidemment la réaction qui nous intéresse. Outre, comme nous l'avons dit, que le sodium est préférable au lithium, on a intérêt à travailler avec le moins de HMPT possible. Des rendements de près de 60 °/₀ en $\underline{9}$ par rapport à ICH_3 ont été atteints avec un solvant HMPT/benzène (1 / 3): le métal alcalin en solution dans le HMPT donne une solution ionique-radicalaire, le réactif nucléophile ainsi obtenu peut déplacer un hydrogène mobile et en particulier, le proton acide fixé sur la triple liaison. On a schématiquement les réactions suivantes :



8 : $(CH_3)_2N-CO-CH_2-(CH_2)_6-CH_2-C\equiv CH$

9 : $(CH_3)_2N-CO-CH_2-(CH_2)_6-CH_2-C\equiv C-CH_3$

10 : $(CH_3)_2N-CO-CH_2-(CH_2)_6-CH_2-CH_2-CH_3$

11 : $(CH_3)_2N-CO-CH_2-(CH_2)_6-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$

16 : $(CH_3)_2N-CO-CH_2-(CH_2)_6-C\equiv C-CH_3$

17 : $(CH_3)_2N-CO-CH_2-(CH_2)_6-CH_2-CH=CH_2$

18 : $(CH_3)_2N-CO-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-(CH_2)_6-C\equiv C-CH_3$

19 : $(CH_3)_2N-CO-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-(CH_2)_6-CH_2-CH_2-CH_3$

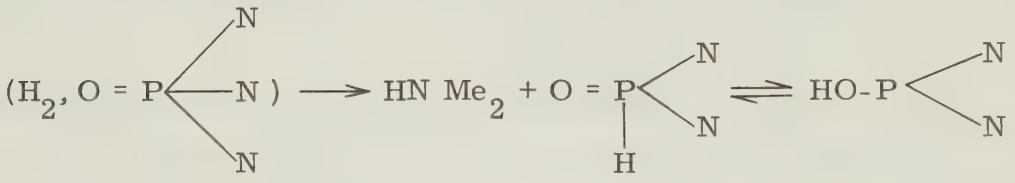
Figure 8 : Chromatogrammes-type des essais de méthylation après métallation d'un alcyne par un métal alcalin en milieu HMPT (CPV. Carbowax 20.000, 190° C)

$$2\ M + 2\ O = P\!\lessdot \rightleftharpoons 2\ [\ M^{+},\ (\ O \overset{\cdot}{=} P\!\lessdot\ )^{-}\ ]$$

$$2\ R\text{-}C\equiv CH + 2\ [\ M^{+},\ (\ O = \dot{P}\!\lessdot\ )^{-}\ ] \longrightarrow 2\ R\text{-}C\equiv C^{-}\ M^{+} + O = P\!\lessdot$$

$$+\ (H_2,\ O = P\!\lessdot\ )$$

L'hydrogène naissant se fixe sur le HMPT. Il n'y a pas de dégagement d'hydrogène moléculaire et le complexe formé se décompose à son tour :



Nous avons en effet pu remarquer une odeur prononcée de diméthylamine au cours des essais réalisés. La protonolyse de l'ion-radical par R-C ≡C-H ne peut se faire que s'il ne se décompose pas : d'où d'une part, l'utilisation d'un co-solvant (diluant) qui a une influence stabilisatrice sur les solutions ioniques-radicalaires (benzène et alcoyl-benzènes), et d'autre part, l'introduction du réactif à métaller dans le milieu réactionnel dès le début de la réaction.

2.2 - Réduction de la triple liaison

Nous avons pu constater la formation dans le mélange réactionnel de N-N diméthylundécène-10 amide ($\underline{\underline{17}}$) par semi-réduction et de $\underline{\underline{10}}$ par réduction du précédent. La structure de ces composés est basée : d'une part, sur le fait qu'ils ont les mêmes temps de rétention en CPV que des témoins préparés à partir de $\underline{\underline{8}}$ (et sur des phases de polarités diffé-

rentes, comme le DEGS et la Carbowax 20 000), d'autre part, parce qu'après hydrogénation totale on obtient l'amide saturé correspondant ($\underline{\underline{10}}$). Il semblerait d'après nos résultats que la semi-réduction d'une triple liaison est beaucoup plus aisée avec le sodium qu'avec le lithium.

Dans tous les essais réalisés, le mélange réactionnel contient 30 °/₀ de produits de réduction, sauf si l'on utilise le lithium en milieu HMPT plus dilué (1/3). Un milieu HMPT plus concentré (2/3) est nécessaire à la réduction de l'éthylénique. Nous pouvons résumer ces constatations dans un tableau à double entrée :

HMPT/Bz / M	dilué < 1/3	concentré > 2/3
Li	-	ane = ène
Na	ène	ane > ène

La réduction des composés insaturés dans ces conditions a déjà été décrite par NORMANT / 25 / : avec le lithium et de l'éther ou du THF comme diluant on n'observe pas de réductions, tandis qu'avec le benzène comme co-solvant on obtient l'éthylénique trans à partir d'un alcyne après hydrolyse. Le mécanisme réactionnel doit probablement mettre en jeu la formation d'un di-anion où les charges sont portées par les carbones adjacents de l'insaturation et par lequel on aurait :

$$R\text{-}C\equiv CH + 2\,[\,M^+,\ (O=P\lessdot)\ ] \longrightarrow 2\ O=P\lessdot\ + R\text{-}C^-=C^-H$$
$$M^+\quad M^+$$

On devrait, dans ce cas, observer une alcoylation par ICH_3 : mais nous n'avons pas constaté la formation d'un dérivé du type

$$R\text{-}C(CH_3) = CH(CH_3)$$

Il est plus logique de penser que la réduction est antérieure à l'addition de l'iodure de méthyle et à l'hydrolyse ultérieure par l'eau. Les protons seraient alors apportés par le HMPT lui-même (les amines tertiaires peuvent être donneurs d'hydrogène pour les radicaux / 36 / selon la réaction :

$$R^{\bullet} + CH_3\text{-}N< \longrightarrow RH + \dot{C}H_2\text{-}N< \longleftrightarrow RH + \bar{C}H_2 - \overset{+}{\underset{\bullet}{N}}<$$

et un argument en faveur de cette hypothèse est que la consommation en protons est d'autant plus importante que la concentration en HMPT est élevée.

On pourrait avoir réduction du composé insaturé en un ion-radical :

$$-C\equiv C- + HMPT^{\pm\bullet} \longrightarrow \dot{C} = \bar{C}- + HMPT$$

puis apport d'un hydrogène par le HMPT ($-CH = \bar{C}-$), la réaction se poursuivant :

$$-CH = \bar{C} - + HMPT^{\pm\bullet} \rightarrow -\bar{C}H\text{-}\bar{C}- \rightarrow -\bar{C}H\text{-}\bar{C}H-$$

Mais le di-anion obtenu est instable : s'il y avait simplement métallation, on devrait observer une di-alcoylation par l'iodure de méthyle. En l'absence de celle-ci, on peut supposer que le di-anion subit un réarrangement, ou plus vraisemblablement, qu'il pourrait y avoir un autre mécanisme typiquement radicalaire.

Il faut signaler qu'à part le cas de la réduction des cétones α-éthyléniques (par l'intermédiaire de l'ion énolate), le mécanisme de ces réductions en solvant dipolaire aprotique n'a pas été, à notre connaissance, définitivement établi.

2.3 - Isomérisation de la triple liaison

L'isomérisation du N-N diméthylundécyne-10 amide ($\underline{\underline{8}}$) : c'est-à-dire le passage de l'alcyne vrai au dérivé di-substitué ($\underline{\underline{16}}$) semble être favorisée par :

- la concentration du milieu réactionnel en HMPT (le pourcentage de $\underline{\underline{16}}$ parmi les produits de la réaction passe de 10 à près de 30 °/₀ en valeurs moyennes quand la concentration en HMPT passe de 2,3 à 6,9 mM par mM de $\underline{\underline{8}}$).

- la présence de lithium qui se révèle meilleur agent d'isomérisation que le sodium (toutes choses égales par ailleurs, on a trois fois plus de produit d'isomérisation avec Li qu'avec Na).

L'influence de la nature du métal et de la concentration en HMPT ne semblent pas devoir se cumuler et, dans tous les cas, nous n'avons jamais obtenu plus de 30 °/₀ de produits isomérisés.

La migration de la triple liaison a déjà été remarquée soit dans le sens alcyne-1 → alcyne di-substitué par action de l'hydrure de sodium dans le HMPT / 26 /, soit au contraire dans le sens de la formation de l'alcyne vrai par action du lithium dans l'hexamétapol dilué par l'éther ou le THF / 25 /.

Ces réactions sont particulièrement importantes lorsqu'on utilise le lithium et expliquent qu'avec ce métal les rendements en alcoylation de l'alcynure soient approximativement moitié moindre que ceux obtenus par l'emploi du sodium.

2.4 - Métallation en α du groupement carbonyle

Parmi les produits rencontrés, il en est un (N-N diméthyl-(méthyl-2)-undécyne-9 amide : $\underline{\underline{18}}$) qui a été difficile à identifier. Il se forme exclusivement en milieu HMPT concentré et, plus nettement, avec le lithium : il représente alors environ 45 °/₀ du mélange des produits.

- Les données de la CPV (Carbowax 20 M) : dans le mélange réactionnel brut il a un indice de rétention relatif (par rapport à $\underline{\underline{8}}$) de 0,89 . Après hydrogénation, $\underline{\underline{18}}$ donne un pic distinct de l'amide n-C_{11} ($\underline{\underline{19}}$) : il y a donc une différence dans la structure de la chaîne carbonée. Après hydrolyse, le produit reste dans la phase aqueuse alcaline, (CPV sur FFAP, 180°) : il s'agit donc d'un acide gras saturé distinct des acides droits en C_{11} et C_{12} et ayant probablement 11 ou 12 carbones : on peut, dès lors, penser qu'il s'agit de l'acide méthyl-2 undécanoïque. Pour confirmer cette structure, nous avons séparé $\underline{\underline{18}}$ du mélange par CPVP : les résultats de l'analyse élémentaire et de la spectroscopie IR ont été peu fructueux, par contre l'interprétation des spectres RMN de $\underline{\underline{18}}$ et $\underline{\underline{19}}$ a apporté, sans aucun doute possible, la preuve de la méthylation en α du carbonyle sur un acétylénique préalablement isomérisé ($\underline{\underline{16}}$).

- Les données de la spectrométrie RMN (figures 9) :

a) Spectre avant hydrogénation (solvant CCl_4) :

- 2 pics à 181 et 170 cps pour 6 protons, caractéristiques de $-N(CH_3)_2$.

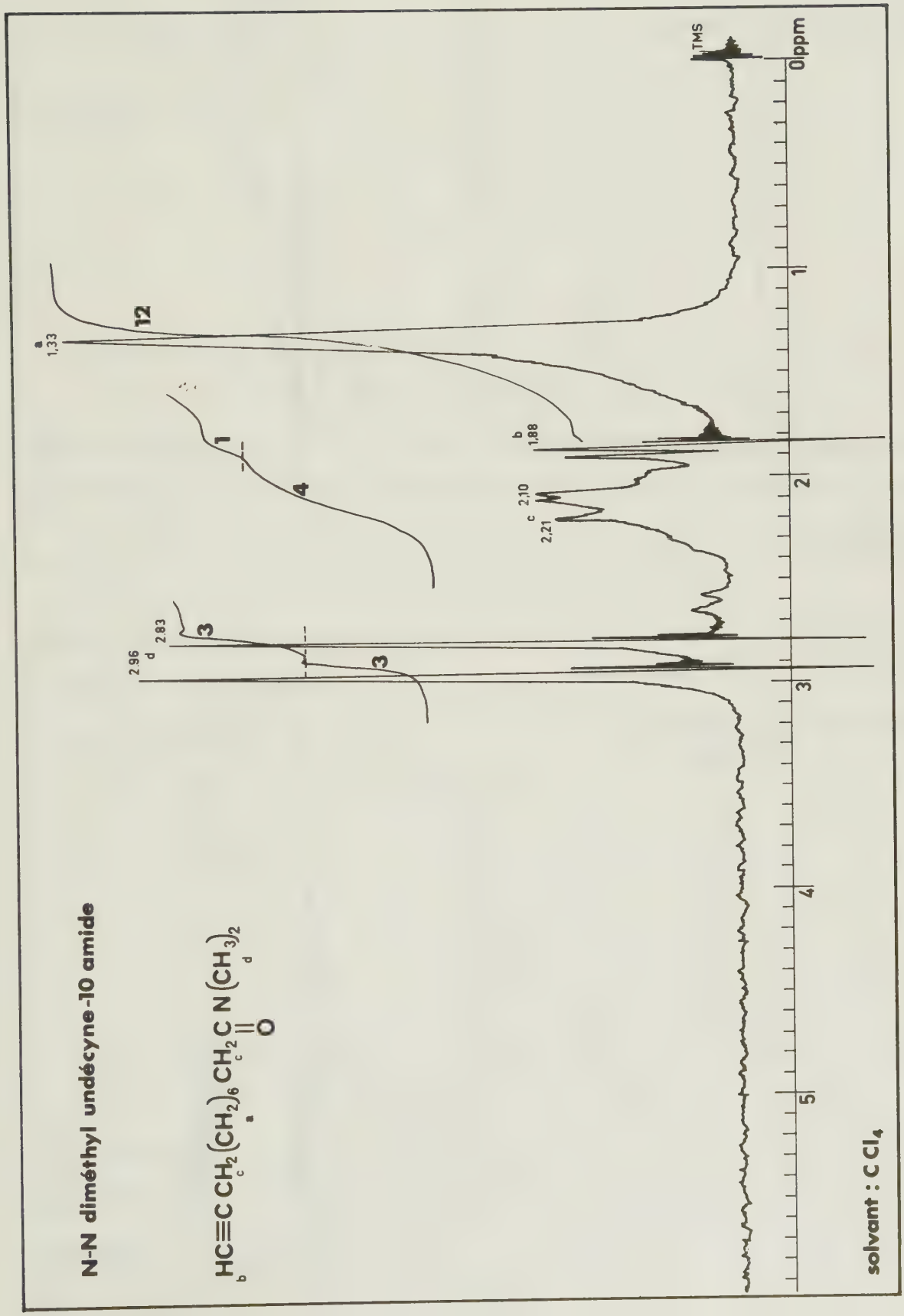
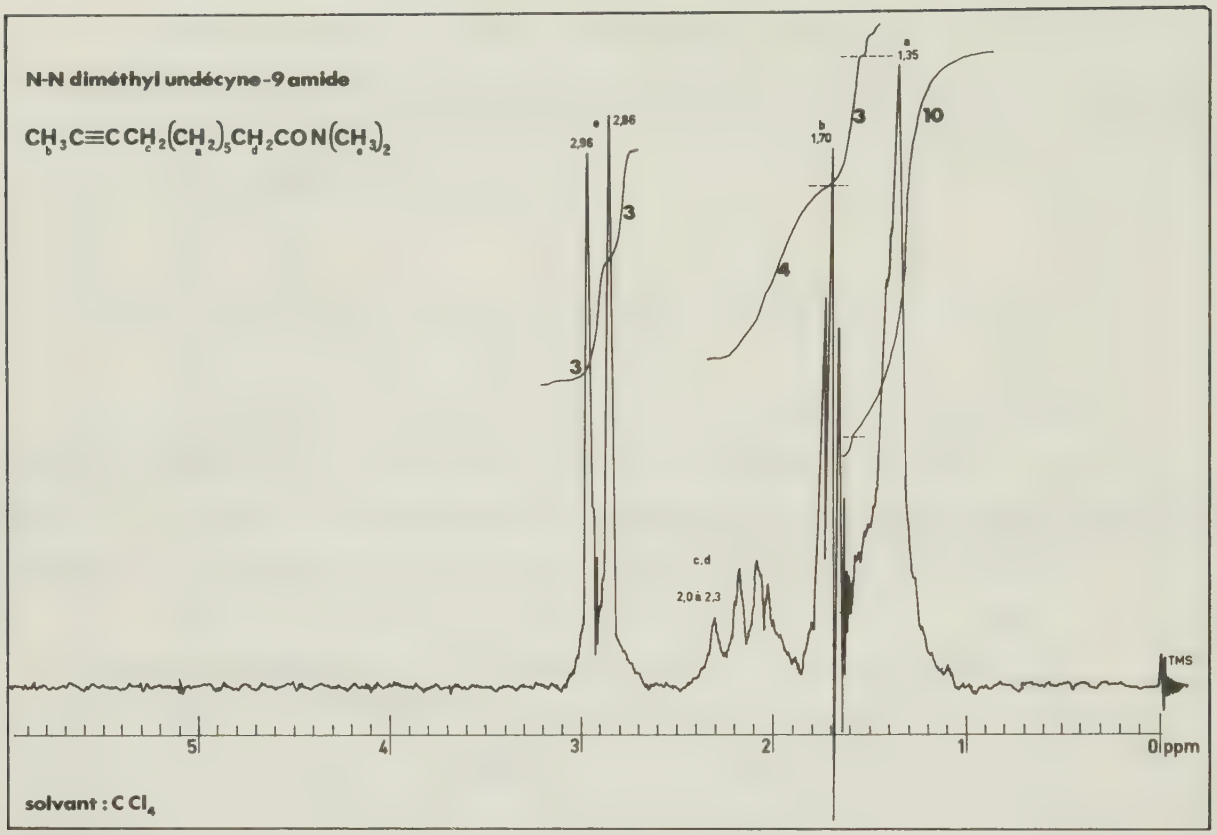

N-N diméthyl undécyne-10 amide
$HC_b \equiv C\,CH_{2c}(CH_2)_6\,CH_{2c}\,C(=O)\,N(CH_3)_{2d}$
solvant : CCl_4
a 1,33
12
2,96 d
2,83
3
3
1
4
b 1,88
c 2,10
2,21
TMS
0 ppm
1
2
3
4
5

FIG. 9.1


N-N diméthyl undécyne-9 amide
$CH_3C\equiv CCH_2(CH_2)_5CH_2CON(CH_3)_2$
2,96
2,86
1,70
1,35
c.d
2,0 à 2,3
TMS
5
4
3
2
1
0 ppm
solvant : CCl_4

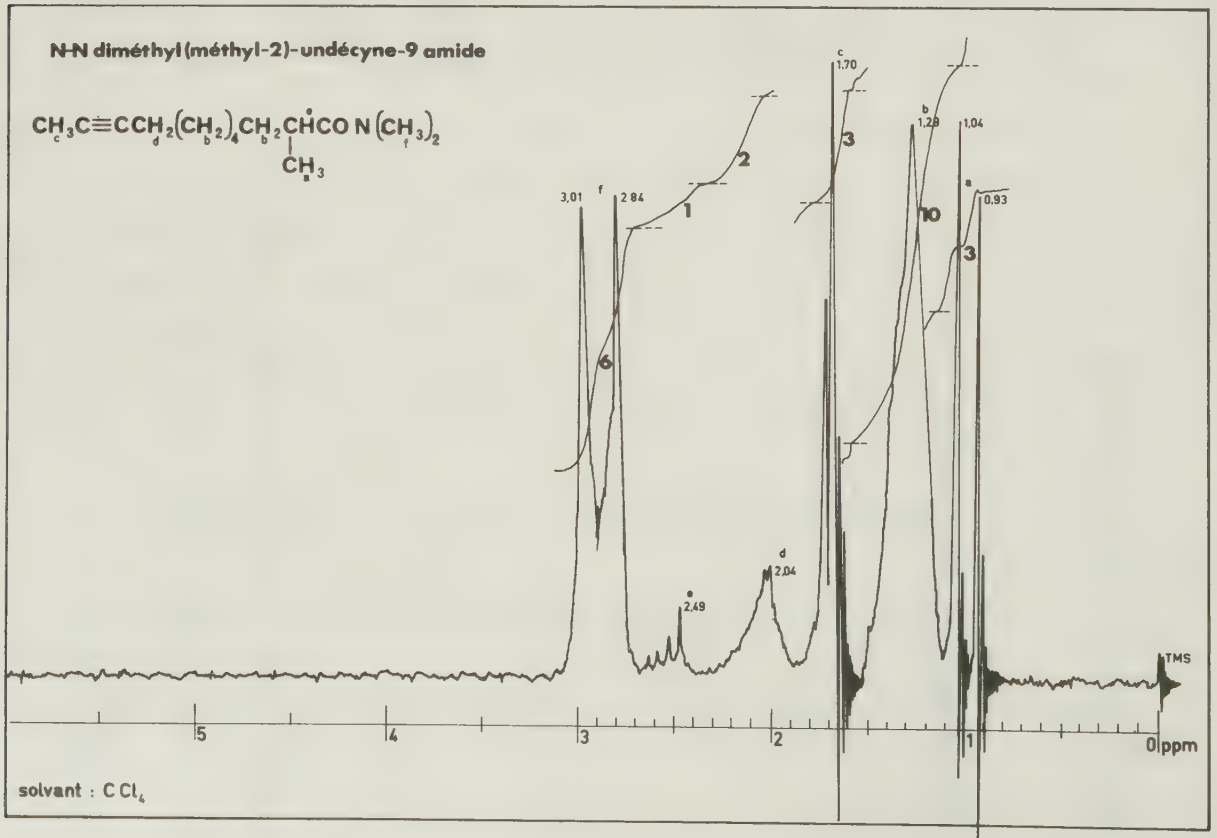
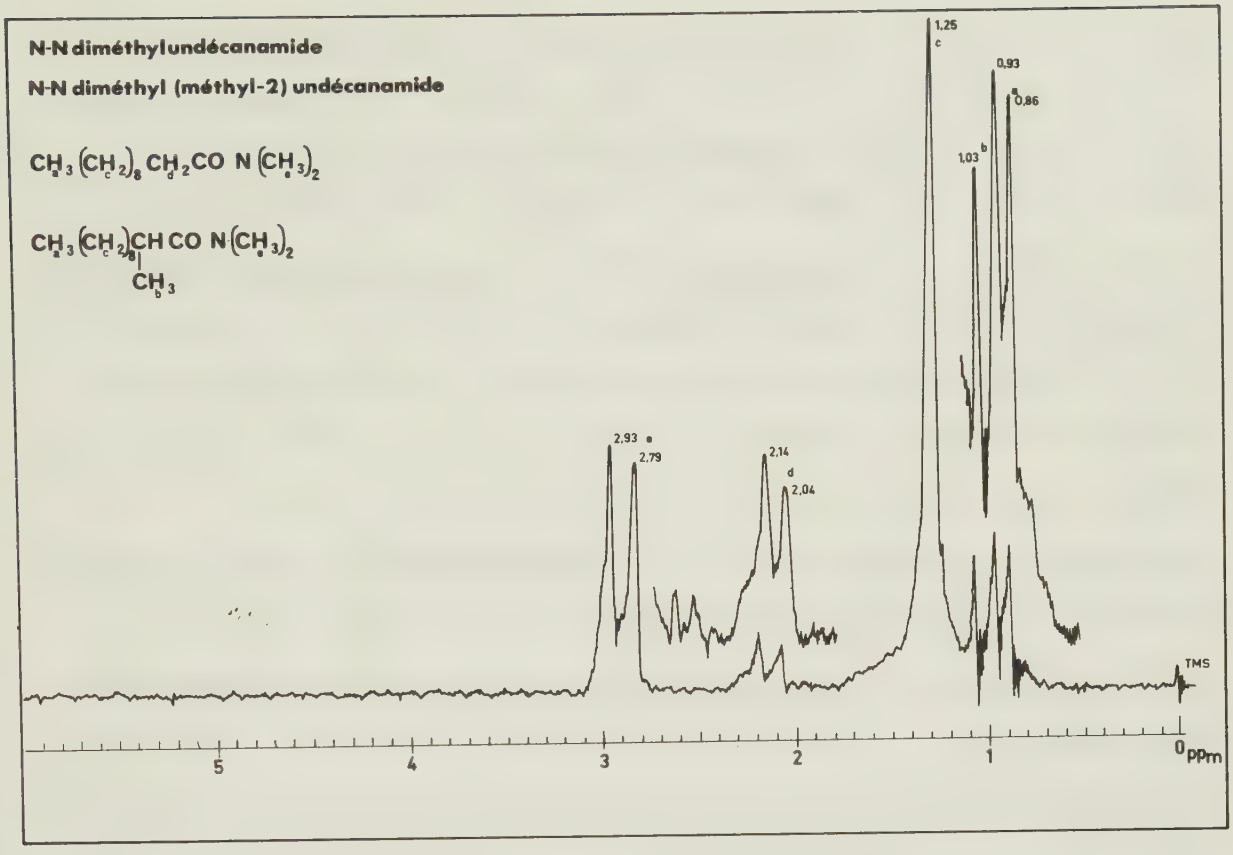

N-N diméthyl (méthyl-2)-undécyne-9 amide
$CH_3C\equiv CCH_2(CH_2)_4CH_2CHCON(CH_3)_2$
CH_3
3,01
2,84
1,70
1,28
1,04
0,93
2,49
2,04
TMS
5
4
3
2
1
0 ppm
solvant : CCl_4

FIG. 9-2


N-N diméthylundécanamide
N-N diméthyl (méthyl-2) undécanamide
CH3 (CH2)8 CH2CO N (CH3)2
CH3 (CH2)8CH CO N (CH3)2
CH3
1,25
c
0,93
a
0,86
1,03
b
2,93
e
2,79
2,14
d
2,04
TMS
5
4
3
2
1
0 ppm

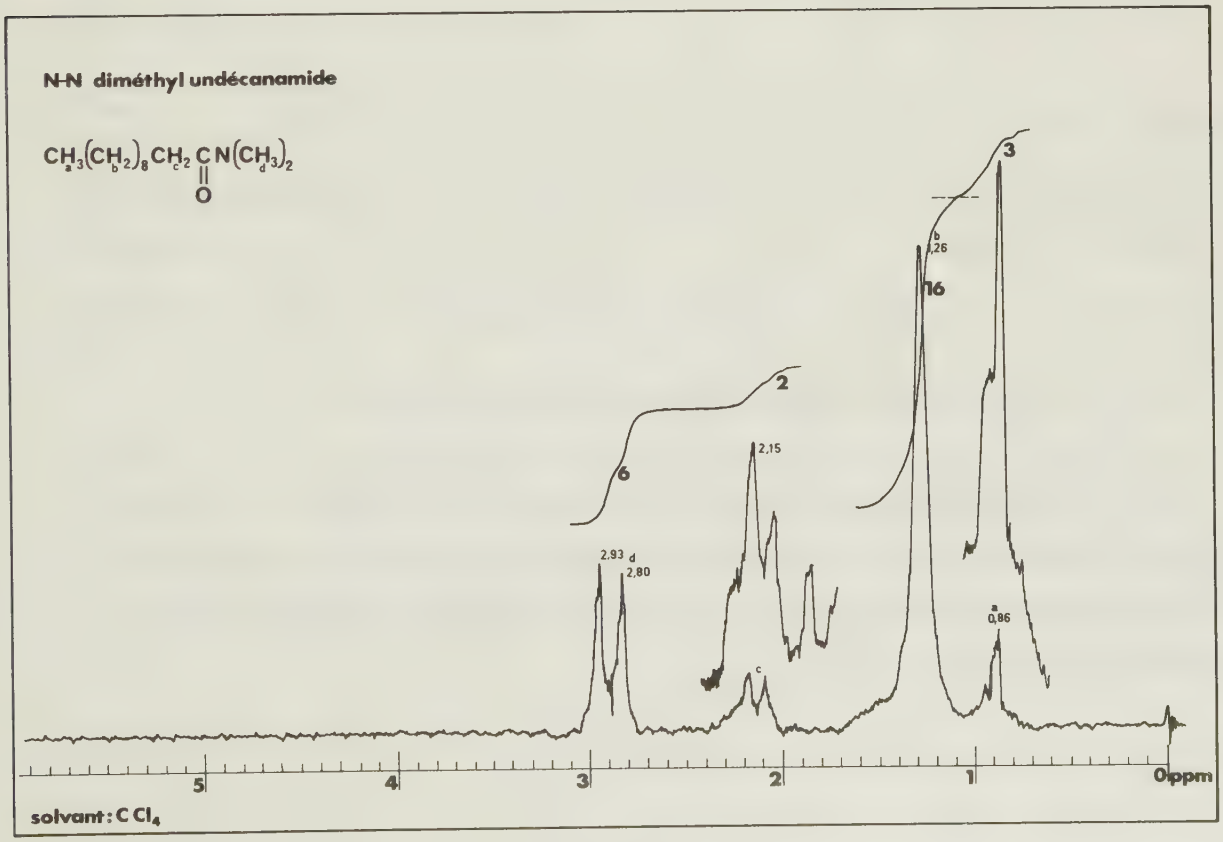

N-N diméthyl undécanamide
CH3(CH2)8CH2 C N(CH3)2
O
3
b
1,26
16
2
6
2,15
2,93
d
2,80
c
a
0,86
5
4
3
2
1
0 ppm
solvant : C Cl4

FIG. 9.3

- un multiplet, peu visible à 155 et 149 cps pour 1 proton : le multiplet (en fait un quintuplet) est caractéristique d'un proton du type $H - \overset{|}{\underset{|}{C}}-$, mais sa faible intensité ne permet pas de le distinguer nettement (l'appareil n'est pas équipé pour travailler en découplage de spin).

- un pic à 122 cps pour un méthylène déblindé (2 protons), donc proche d'un groupement à forte densité électronique : $-CH_2-C \equiv C$ et non pas $-CH_2-CO$ pour lesquels le déblindage est plus important (vers 135 cps) : le groupement méthyl est donc en α d'un C = O et non en α d'une triple liaison.

- un triplet à 102 cps pour 3 protons, caractéristique d'un méthyl déblindé du type $CH_3-C \equiv C$ (identique au triplet 103 cps de $\underline{\underline{16}}$).

- un pic à 77 cps pour 10 protons, caractéristiques de 5 méthylènes du type $-CH_2-CH_2-$

- un doublet à 59 cps pour 3 protons, caractéristique d'un méthyl du type $CH_3 - C-H$. La constante de couplage spin-spin est de 6,2 cps et identique à celle du multiplet.

b) Spectre après hydrogénation (dans un mélange 1 : 1 avec $\underline{\underline{10}}$)

- deux pics peu visibles du quintuplet à 152 et 158 cps (constante de couplage : 6,0 cps).

- un doublet de CH_3-CH à 62 et 56 cps (constante de couplage : 6,0 cps).

- un pic caractéristique d'un méthyl terminal à 52 cps.

On notera que les méthylènes déblindés ($CH_2-C \equiv C$ vers 122-125 cps et CH_2-CO vers 128-132 cps) donnent généralement des triplets mais qui sont ici peu visibles en raison des couplages multiples, comme le quintuplet précité.

Il y a donc eu la suite des réactions suivantes :

$$HC\equiv C\text{-}CH_2\text{-}(CH_2)_6\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}N(CH_3)_2 \longrightarrow CH_3\text{-}C\equiv C\text{-}(CH_2)_6\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}N(CH_3)_2$$

$$\underset{\equiv\equiv}{16} \xrightarrow[2/\ ICH_3]{1/\ Na,\ HMPT,\ C_6H_6} CH_3\text{-}C\equiv C\text{-}(CH_2)_6\text{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}\text{-}CO\text{-}N(CH_3)_2$$

La métallation en α du carbonyle relève du même schéma réactionnel que la métallation de la triple liaison. La formation d'un carbanion par un métal alcalin dissout dans l'hexamétapol sur un carbone présentant en α (et α'), un (ou deux) groupes attracteurs d'électrons est connue, notamment dans la série malonique / 35 /, mais aussi avec les β-dicétones, les composés phényl-acétiques. On connaît également des cas de métallation au carbone activé en α par un seul groupe attracteur / 105 / : c'est le cas de certaines picolines, thio-acétals, méthyl-quinoxalines, cétones ou nitriles.

La C-alcoylation utilisant la métallation par un métal alcalin dissous dans le HMPT dilué par un solvant inerte (benzène, THF ...) se fait aussi bien que si la métallation est réalisée par les hydrures ou les amidures alcalins en milieu HMPT.

Il est néanmoins intéressant de constater que l'ion-radical $HMPT^{\bullet -}$ est un réactif nucléophile suffisamment fort pour agir sur le proton en α d'un amide di-substitué : ces composés étant peu réactifs du fait de la structure mésomère possible, encore stabilisée par hyper-conjugaison avec les groupements méthyles portés par l'hétéroatome :

3 - Conclusion

Nous pouvons résumer tous ces résultats dans le Tableau V suivant :

TABLEAU V

Conditions opératoires métal et concentration en HMPT	Proportion de			Proportion du produit isomérisé qui est métallé en α du CO
	Réduction	Isomérisation	Métallation de HC ≡C-	
Na, conc.	1/3	2/3	-	1/2
Li, conc.	1/4	3/4	-	3/5
Na, dilué	1/3	1/6	1/2	-
Li, dilué	-	1/3	1/3	-

Il en résulte que, même dans les conditions les plus intéressantes, environ 50 °/₀ de l'acétylénique sont soit isomérisés, soit réduits (nous n'avons pratiquement pas observé de réductions sur le produit isomérisé).

L'obtention de rendements stoechiométriques en acétylénique di-substitué par rapport à l'iodure de méthyle supposerait de travailler avec des excès considérables de matière première (8) . Ces conditions

de travail conduiraient à un isolement difficile du produit radioactif donc à des purifications laborieuses et des pertes importantes de produit. Néanmoins la possibilité de diminuer l'importance des réactions secondaires en changeant les conditions expérimentales (en particulier en travaillant en milieu HMPT considérablement dilué) n'avait pas été écartée et cette méthode aurait pu être utilisée si aucune autre n'avait donné de meilleurs rendements bruts en N-N diméthyldodécyne-10 amide par rapport à ICH_3.

Partie Expérimentale

1 - Description d'un essai-type

Un ballon tricol de 100 cm^3 est surmonté d'un réfrigérant, prolongé d'un barboteur à huile de vaseline et d'une garde à $CaCl_2$. On adapte une arrivé d'azote sec sur une tubulure et on purge l'appareil pendant 2 heures. 120 mg (5,22 mAt.g) de sodium exactement pesés, 6 cm^3 de HMPT (fraîchement distillé sur KOH, 25 °/₀ de têtes), 2 cm^3 de benzène sur sodium et 1,449 g (6,94 mM) de N-N diméthylundécyne-10 amide ($\underline{\underline{8}}$) sont introduits tour à tour en boîte à gants. On laisse le mélange à température ambiante et sous agitation jusqu'à disparition complète du métal (65 heures), on obtient une solution limpide, légèrement colorée (orange). Le barboteur est alors séparé, toujours sous courant d'azote et l'appareil installé sur une rampe à vide. Le ballon est gelé dans l'azote liquide et 5,42 mM de ICH_3, prélablement séché sur P_2O_5, sont transférés sous bon vide. La réaction se poursuit pendant 1 heure, on réalise un léger chauffage au bain d'huile (60° pendant 2 heures) et le ballon est laissé sous agitation pendant une nuit.

La solution est reprise par 100 cm^3 d'éther et lavée 2 fois par 20 cm^3 d'eau, 10 cm^3 d'HCl N, 2 fois 20 cm^3 d'eau, puis séchée sur Na_2SO_4, filtrée et l'éther évaporé.

L'hydrogénation est effectuée dans 20 cm^3 d'éthanol, à température ambiante et à la pression atmosphérique avec environ 20 mg de PtO_2 (Adams). La consommation d'hydrogène est de 324 cm^3 pour 311 cm^3 théoriquement requis.

La solution est filtrée sur verre fritté (porosité 4), protégé par un tampon de poudre de cellulose. On rince à l'alcool et on complète à 40 cm^3 d'éthanol.

L'hydrolyse de l'amide est effectuée dans la potasse alcoolique : 5 g de KOH dans 20 cm^3 d'eau sont ajoutés à la solution précédente (solution KOH 1,5 N) et on laisse 5 heures à reflux. L'eau et l'alcool sont alors chassés à la trompe à eau et le résidu solide est repris par 50 cm^3 d'eau. La solution basique est lavée par 2 fois 20 cm^3 d'éther pour éliminer les impuretés organiques neutres. La solution acidifiée par HCl 6N (20 cm^3) et la phase organique est extraite par deux fois 50 cm^3 d'éther. Les fractions éthérées sont rassemblées, lavées 2 fois par 20 cm^3 d'eau, séchées sur Na_2SO_4. L'éther évaporé, on recueille 1,342 g de produits bruts.

Les produits du mélange réactionnel sont analysés à chaque stade par CPV. Nous avons essayé plusieurs phases et les meilleures séparations ont été obtenues sur Carbowax 20 000 (200 à 225°) pour les amides et pour les acides : un polyéthylèneglycol de poids moléculaire 20 000 estérifié par l'acide téré-phtalique : FFAP (180 à 200°).

2 - Les différents essais réalisés

Les conditions expérimentales de chaque essai ont été rassemblées dans le Tableau VI :

TABLEAU VI

Conditions Expérimentales

Essai	Métal (m At. g.)	$\underline{\underline{8}}$ (mM)	HMPT/Bz	Concentration du métal en mAt/ml	ICH_3 (mM)	Temps de disparition du métal
1	Na - 5,22	6,94	75/25	0,65	5,22	65 h
2	Na - 9,44	9,81	75/25	1,18	9,44	70 h
3	Li - 6,00	7,93	75/25	0,75	6,00	65 h
4	Na - 6,56	7,10	25/75	0,82	6,17	20 j
5	Na - 6,91	6,98	25/75	0,86	6,61	15 j
6	Li - 6,22	6,64	25/75	0,78	6,19	150 h
7	Li - 5,86	7,07	25/75	0,73	5,79	165 h
8	Na - 7,23	7,23	25/75	0,90	-	10 j
9	Na - 6,13	6,48	20/80	0,77	6,09	100 h
10	Na -11,00	10,00	100/0	0,55	-	48 h
11	Li -90	103	75/25	0,75	90	75 h

3 - Les résultats des différents essais

On peut trouver dans le Tableau VII la proportion des différents produits avant et après hydrogénation ainsi que le rendement de la réaction brut ($\underline{\underline{9}}$ / ICH_3) :

TABLEAU VII

Résultats

Essai	Composition du mélange avant H_2 (°/₀)						Composition après H_2 (°/₀)			Rdt brut °/₀
	8	17	10	16	9	18	16	11	19	
1	-	15	20	26	5	34	60	5	34	6-7
2	-	14	21	25	6	34	60	5	35	5
3	-	12	14	29	-	44	52	-	48	-
4	8	25	5	12	50	-	50	50	-	58
5	7-8	25	25	18	45	-	55	45	-	48
6	21	5-7		30	28	-	70	30	-	30
7	34	7-8	5	30	24	-	75	25	-	29
8	66	30		-	-	-	100	-	-	-
9	10	30		7-8	50	-	50	50	-	53
10	10	60		30	-	-	100	-	-	-
11	-	11	15	33	-	41	-	-	-	-

avec :

8 : N-N diméthylundécyne-10 amide : $(CH_3)_2N(CO)(CH_2)_8C\equiv CH$

17 : N-N diméthylundécène-10 amide : $(CH_3)_2N(CO)(CH_2)_8-CH = CH_2$

10 : N-N diméthylundécanamide : $(CH_3)_2N(CO)(CH_2)_3-CH_3$

16 : N-N diméthylundécyne-9 amide : $(CH_3)_2N(CO)(CH_2)_7-C\equiv C-CH_3$

9 : N-N diméthyldodécyne-10 amide : $(CH_3)_2N(CO)(CH_2)_8-C\equiv C-CH_3$

18 : N-N diméthyl (méthyl-2) undécyne-9 amide :

$(CH_3)_2N(CO)CH(CH_3)(CH_2)_6-C\equiv C-CH_3$

11 : N-N diméthyldodécanamide : $(CH_3)_2N(CO)(CH_2)_{10}-CH_3$

19 : N-N diméthyl (méthyl-2) undécanamide : $(CH_3)_2N(CO)CH(CH_3)(CH_2)_8CH_3$

4 - L'analyse en CPV (Carbowax 20 M, 200°)

Les indices de rétention sont basés sur le temps de rétention de $\underline{\underline{8}}$:

$\underline{\underline{8}}$ = 1,00	$\underline{\underline{16}}$ = 1,13	$\underline{\underline{18}}$ = 0,89
$\underline{\underline{17}}$ = 0,60	$\underline{\underline{9}}$ = 1,50	$\underline{\underline{19}}$ = 0,38
$\underline{\underline{10}}$ = 0,48	$\underline{\underline{11}}$ = 0,65	

5 - Purification de $\underline{\underline{16}}$ et $\underline{\underline{18}}$ par CPVP

Le mélange de produits résultant de l'essai 11 est distillé à la bande tournante (1, 7 mm), on recueille huit fractions ayant les points d'ébullition suivants :

Fraction 1	: 85 - 95°
Fraction 2	: 135 - 137°
Fraction 3	: 137 - 139°
Fraction 4	: 139 - 141°
Fractions 5 à 8	: 141°

La composition des différentes fractions est la suivante :

TABLEAU VIII

	°/₀ 10	°/₀ 17	°/₀ 18	°/₀ 16	Poids (g)
1	55	35	10	-	1,1
2	51	37	10	2	1
3	27	39	24	10	1,8
4	6	29	45	20	1,3
5	2	11	54	33	2
6	-	10	58	32	2,1
7	-	-	51	49	3,4
8	-	-	38	62	2,4

On utilise 4 mètres de colonne en acier inox, en forme de U (diamètre 18 mm), remplies de célite (Anaprep type ABS 50/60), imprégnée à 25 °/₀ de Carbowax 20 000. Température de l'étuve : 190°, détection au catharomètre : 100 mA, gaz vecteur : He, pression d'entrée : 3 bars.

5,8 g (fractions 7 et 8) sont injectés en 6 fois, les fractions de têtes sont rassemblées pour 2,0 g à environ 80 °/₀ de 18 et les fractions de queues pour 2,4 g à environ 85 °/₀ de 16 . 1 g de chaque fraction sont ensuite injectés : il faut respectivement 4 et 3 passages pour obtenir environ 200 mg de chaque produit, pur en CPV. Les produits pouvant être souillés par des résidus de chaînes provenant de la phase, une dernière purification est réalisée par passage sur colonne de Silica Gel (activité 4 : 20 °/₀ d'eau), élution par le n-hexane.

Après évaporation du solvant et une nuit au dessicateur, les produits sont analysés :

- Analyse produit 1 :

$\underline{\underline{18}}$ = $C_{14}H_{25}NO$	Trouvé °/₀	: C	74,5	H 11,5	N 6,7
	Calc. °/₀	:	75,3	11,2	6,3

- Analyse produit 2 :

$\underline{\underline{16}}$ = $C_{13}H_{23}NO$	Trouvé °/₀	: C	73,6	H 11,4	N 7,2
	Calc. °/₀	:	74,6	11,1	6,7

Les spectres IR sont réalisés entre deux faces NaCl : dans les deux cas il y a disparition de la bande 3 280 cm^{-1} ($\nu_{\equiv C-H}$) et de la bande 2 100 cm^{-1} ($\nu_{C\equiv C}$). On peut discerner une bande de faible intensité vers 2 230 cm^{-1} (acétylénique di-substitué). Le reste du spectre donne peu d'informations valables : les spectres de $\underline{\underline{8}}$ et $\underline{\underline{16}}$ sont exactement superposables pour la partie comprise entre 1 000 cm^{-1} et 1 800 cm^{-1}. Le spectre de $\underline{\underline{18}}$ présente de très légères différences dans cette région : dédoublement net du pic à 1 110 cm^{-1} et intensité d'un pic à 1 330 cm^{-1} nettement plus forte.

Le pic à 1 140 cm^{-1} et son épaulement à 1 110-1 120 cm^{-1} correspondent à la vibration de valence de la liaison carbone-carbone où intervient un groupement méthyle (ν_{C-CH_3}) et à la vibration de déformation (δ_{C-CH_3}).

La bande 1 260 cm^{-1} correspond à la vibration d'allongement de la liaison C-N et que l'on identifie à la bande amide III (ν_{C-N}).

A 1 390 cm^{-1} nous identifions la vibration de déformation symétrique des liaisons C-H dans les groupes méthyles ($\delta_{CH_3\ sym.}$).

A 1 460 cm^{-1} la vibration de déformation asymétrique ($\delta_{CH_3\ sym.}$) et à 1 480 cm^{-1} les vibrations de déformation des méthylènes ($\delta_{CH_2\ sym.}$).

En ce qui concerne le N-N diméthyl-(méthyl-2) undécyne-9 amide, on peut attribuer le dédoublement du pic 1 110-1 140 cm^{-1} à l'apparition de la vibration de déformation δ_{C-CH_3} et la bande 1 330 cm^{-1} à la vibration de déformation de la liaision méthyne ($\delta_{H-C\lessdot}$).

E. METALLATION D'UN ALCYNE-1 PAR L'AMIDURE DE SODIUM

L'utilisation d'un métal alcalin dissous dans l'hexamétapol comme agent de métallation s'étant avérée peu propice à cause de la réactivité des ions radicaux formés dans le milieu réactionnel, nous avons pensé utiliser un hydrure ou un amidure alcalin.

La métallation peut se faire en milieu ammoniac liquide ou à température ambiante, voire à chaud, dans divers solvants comme le tétrahydrofuranne (THF) ou le HMPT. Par ailleurs, et comme nous l'avons dit précédemment, l'alcoylation des alcynures peut être réalisée dans l'excellentes conditions en milieu HMT / 26 /.

AMES et ISLIP / 66 / ont pour leur part utilisé avec succès le dérivé sodé du N-N diméthylundécyne-10 amide 8 (obtenu par l'amidure de sodium) dans des condensations avec des halogénures d'alcoyle, après avoir établi que les diméthylamides étaient peu réactifs vis-à-vis des

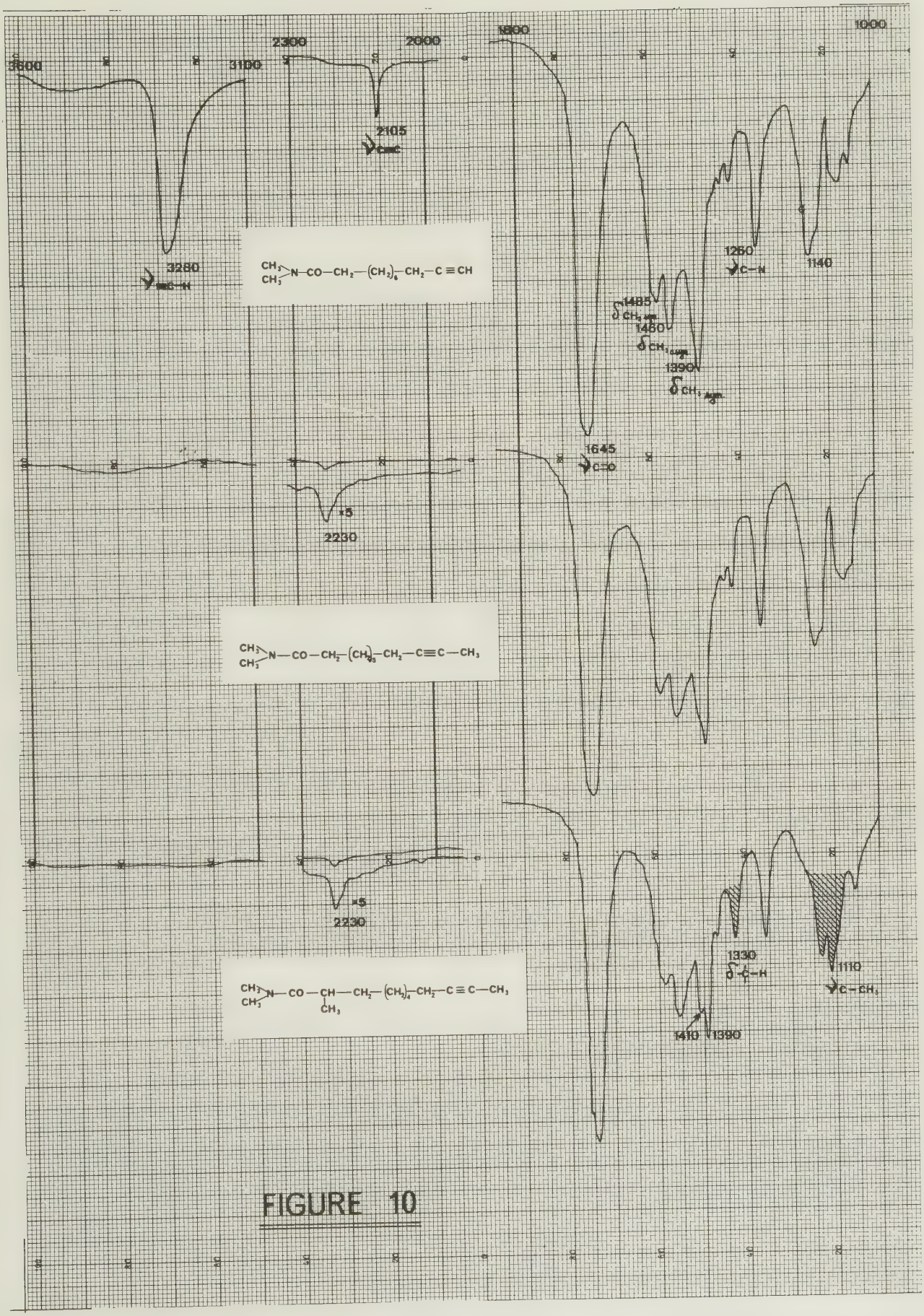

3600
3100
2300
2000
1800
1000
3280
2105
1645
1485
1460
1390
1260
1140
2230
×5
1330
1110
1410
1390

FIGURE 10

composés organo-métalliques. Par exemple, le bromure d'octyle réagit avec le dérivé sodé de $\underline{\underline{8}}$ pour donner le N-N diméthylnonadécyne-10 amide avec un rendement de 62 °/₀ par rapport à $\underline{\underline{8}}$ et de 45 °/₀ par rapport au dérivé halogéné, ces réactions ayant lieu dans l'ammoniac liquide et l'éther ou le THF.

Les premiers essais de métallation du N-N diméthylundécyne-10 amide que nous avons réalisés, ont été conduits dans le THF (avec de l'hydrure de sodium), à température ambiante ou au reflux du THF (65-70°). L'alcoylation ultérieure ne devant pouvoir se faire, selon la littérature / 26 /, qu'en présence de HMPT : nous avons essayé de méthyler le dérivé sodé de $\underline{\underline{8}}$ dans un solvant mixte THF-HMPT à 50 ou 60 °/₀ de ce dernier. Dans tous les essais réalisés, nous avons récupéré quantitativement la matière première ($\underline{\underline{8}}$) intacte (c'est-à-dire qu'il n'y a eu ni alcoylation ni isomérisation de la triple liaison qui est une réaction que nous avions déjà rencontrée). Nous n'avons pas déterminé si c'est la métallation par l'hydrure de sodium en milieu THF ou l'alcoylation en milieu THF-HMPT qui ne s'était pas faite.

L'hydrure de sodium, en dispersion dans une huile minérale, étant par ailleurs d'un emploi peu commode, nous avons préféré utiliser l'amidure de sodium préparé in situ, et après quelques essais nous avons déterminé les meilleures conditions pour la réaction d'alcoylation d'un alcyne vrai qui satisfaisaient à nos exigences expérimentales :

a) toutes les réactions se font dans un seul ballon, sans isolement ni purifications intermédiaires.

b) tous les réactifs peuvent être utilisés en quantités exactement pesées.

c) on doit pouvoir travailler dans des conditions rigoureusement anhydres et sur rampe à vide.

La méthode de synthèse que nous avons retenue est la suivante :

1. Métallation de l'acétylénique par $NaNH_2$ dans l'ammoniac liquide et le THF. L'amidure de sodium est préparé in-situ, à partir d'un poids exactement connu de sodium métallique, dans l'ammoniac et de nitrate ferrique comme catalyseur.

2. La méthylation par ICH_3 s'effectue à température ambiante, après évaporation de l'ammoniac, dans un solvant mixte THF-HMPT à 10 °/₀ de ce dernier.

Nous avons pu constater, grâce aux nombreux essais à blanc réalisés, que les meilleurs rendements étaient obtenus si deux conditions étaient réalisées :

a) L'ammoniac doit avoir été complètement éliminé lorsque l'on procède à l'alcoylation par ICH_3. Pour cela, après la métallation, NH_3 est évaporé sous courant d'azote et la solution de THF est très soigneusement dégazée sous vide.

b) Ne connaissant pas la quantité optimum de HMPT à utiliser et qui est de l'ordre de quelques pour cent en volume du THF, l'introduction du solvant aprotique après le transfert de l'iodure de méthyle doit se faire très lentement.

En effet, si on utilise plus de 10 °/₀ de HMPT (par rapport au TMF), on observe la formation de nombreuses impuretés représentant chacune 0,5 à 3 °/₀ du mélange des produits réactionnels. Il semblerait que l'optimum soit autour de 4 à 6 °/₀ de HMPT. L'introduction très lente de 10 °/₀ du HMPT (en volume du THF) permet d'augmenter notablement les rendements.

Les rendements bruts obtenus par cette méthode en dérivé alcoylé ($\underline{\underline{9}}$ par rapport à l'iodure de méthyle) ont atteint respectivement et dans les meilleurs cas : 92 et 96 °/₀. Après hydrogénation et hydrolyse alcaline, on obtient un mélange des acides undécanoïque (54 °/₀) et laurique (46 °/₀) . Le rendement global en acide laurique, évalué par rapport à l'iodure de méthyle a été dans les meilleurs cas de 68 °/₀ et de 73 °/₀ .

La métallation s'effectue particulièrement bien dans l'ammoniac liquide, et après alcoylation par ICH_3 : on obtient un mélange de N-N diméthylundécyne-10 amide ($\underline{\underline{8}}$) et de N-N diméthyldodécyne-10 amide ($\underline{\underline{9}}$), à l'exclusion de toute autre impureté. Par contre, nous avons essayé de soder $\underline{\underline{8}}$ par $NaNH_2$ en milieu THF seul, c'est-à-dire après évaporation de l'ammoniac, puis d'alcoyler le dérivé sodé dans les mêmes conditions que précédemment : on obtient alors un mélange de trois produits que nous avons pu identifier d'après leur temps de rétention en CPV à $\underline{\underline{8}}$, $\underline{\underline{9}}$ et au N-N diméthylundécyne-9 amide ($\underline{\underline{16}}$) . Après hydrogénation et hydrolyse alcaline nous obtenons un mélange des acides undécanoïque et laurique. Il y a donc eu isomérisation partielle de l'acétylénique sous l'influence de l'alcalinité du milieu réactionnel. Cette isomérisation semblerait devoir se produire en milieu THF et pendant la phase de métallation puisque nous n'avons pas trouvé trace de $\underline{\underline{16}}$ dans les autres essais où la métallation était effectuée à plus basse température, dans NH_3 liquide.

Partie Expérimentale

Matières premières

Hydrure de sodium : dispersion à 56,5 °/₀ dans une huile minérale (FLUKA). On se débarrasse de cette huile en lavant l'hydrure par du THF anhydre (on agite et on décante, l'opération est répétée trois fois).

Tétrahydrofuranne : le THF commercial est d'abord agité une nuit sur potasse puis est passé après distillation sur une colonne mixte de tamis moléculaire 4 Å, préalablement regénéré par chauffage sous vide dynamique, et d'alumine basique d'activité 1. Le solvant est ensuite distillé sur $LiAlH_4$ et sous azote.

HMPT : fraîchement distillé sur KOH ($Eb_{0,2}$: 62-64°), on fait environ 25 °/₀ de fractions de têtes.

1 - Essais de métallation de 8 par l'hydrure de sodium

A 290 mg de NaH (12,1 mM) dans 10 cm^3 de THF sec sont ajoutés en caisson d'azote 3,200 g de 8 (15,3 mM) en solution dans 15 cm^3 de THF et 25 cm^3 de HMPT. Les réactifs sont laissés 5 heures sous agitation.

On termine par un léger chauffage (1 heure à 65-70°). L'appareillage est installé sur une rampe à vide, le ballon est gelé et sous bon vide on transfère 7,51 mM d'ICH_3. On laisse la nuit sous agitation.

Deuxième essai : 2, 767 g de $\underline{\underline{8}}$ (13, 22 mM) sont opposés à 275 mg (11, 44 mM) de NaH préalablement titré, dans 10 cm^3 de THF et 20 cm^3 de HMPT. Après 24 heures à température ambiante et un chauffage de 4 heures à 70°, 6, 58 mM de ICH_3 sont transférés et on laisse 16 heures sous agitation.

Troisième essai : on laisse 16 heures un mélange de 2 530 mg de $\underline{\underline{8}}$ (12, 09 mM) et 211 mg de NaH (8, 8 mM) dans 25 cm^3 de THF et 40 cm^3 de HMPT, à reflux du THF. Après transfert de 5, 97 mM de ICH_3 le mélange réactionnel est laissé 32 heures sous agitation.

2 - Métallation de $\underline{\underline{8}}$ par l'amidure de sodium

2.1 - Description d'un essai-type

L'ammoniac utilisé doit précédemment subir un reflux sur du sodium finement divisé pour éliminer toute trace d'humidité pouvant subsister dans l'appareillage.

On utilise l'appareillage représenté sur la figure 11. Les ballons A et B ont été séchés à l'étuve. Dans la boîte à gants on introduit dans A environ 2 g de sodium et dans B 9, 26 mAt. g de sodium (213 mg). Les ballons sont adaptés sur les pièges à carboglace et on fait le vide dans l'appareillage pour supprimer toute trace d'air. Par les robinets 1 et 4 on ménage un bulle à bulle d'azote. Les pièges sont refroidis (mélange acétone-carboglace) et par 5 on condense environ 50 cm^3 de NH_3 liquide dans A. Après environ une demi-heure de reflux, les robinets 1, 4 et 5 fermés, le ballon A est gelé et on fait un vide partiel dans l'appareillage (environ 25-30 mmHg).

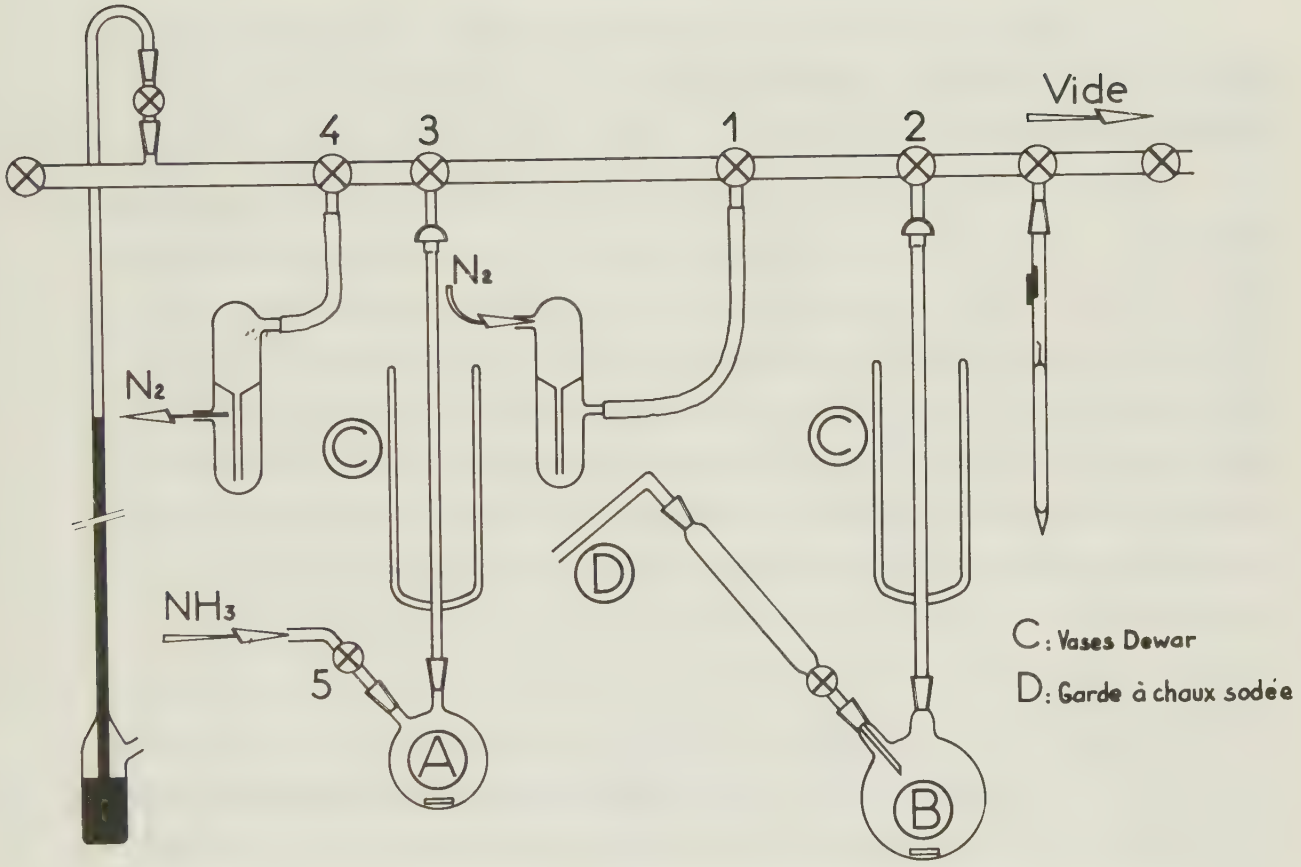


Figure 11 : Appareillage pour l'alcoylation de dérivés acétylèniques sodés

L'ammoniac est transféré dans B, gelé dans l'azote liquide. Le transfert terminé, les robinets 1 et 2 ouverts, on introduit 3, 6 mg de $Fe(NO_3)_3$, $9H_2O$ dans B dans une petite nacelle de verre, l'opération se déroule sous courant d'azote et une ampoule est adaptée sur le rodage.

Après une heure de reflux de l'ammoniac, la couleur bleue du sodium a disparu et la solution est gris-noir. On ajoute 1, 940 g de $\underline{\underline{8}}$ (9, 26 mM) dans 40 cm^3 de THF. Le reflux est maintenu pendant 2 heures et la solution est abandonnée la nuit sous courant d'azote, à température ambiante : l'ammoniac est ainsi distillé sous courant d'azote pendant la nuit. Comme il est important que toute trace de NH_3 soit chassée, on effectue alors un dégazage soigné de la solution en tirant sous vide par l'intermédiaire des by-pass (on perd environ 5 cm^3 de THF) puis le ballon gelé et à contre courant d'azote on introduit 10 cm^3 de HMPT et et enfin 8, 51 mM d'ICH_3 sont transférés. Le robinet 2 est fermé et la solution est laissée deux heures sous agitation après réchauffement. On ajoute 10 cm^3 d'eau et le THF est évaporé à la trompe à eau. La solution reprise par 100 cm^3 d'éther est soigneusement lavée par 3 fois 30 cm^3 d'eau. Après séchage sur Na_2SO_4 et filtration, l'éther est chassé sous vide et on reprend par 30 cm^3 d'éthanol. Les produits sont hydrogénés à la pression atmosphérique et à température ambiante (PtO_2, Adams). La consommation d'hydrogène est de 750 cm^3.

Après filtration on ajoute 4 g de potasse dissous dans 20 cm^3 d'eau et on laisse une nuit à reflux. L'alcool est chassé et la solution étendue par 30 cm^3 d'eau. Les "neutres" sont extraits à l'éther, après acidification, les acides sont extraits par 3 fois 50 cm^3 d'éther.

Les fractions éthérées sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et après filtration et évaporation de l'éther, on récupère : 1, 715 g de produits bruts qui sont analysés en CPV sur "Célite" imprégnée à 15 °/₀ de FFAP (190°).

2.2 - Résultats expérimentaux

Ils sont réunis dans le Tableau IX suivant :

TABLEAU IX

Essai	8 (mM)	Na (mAt-g)	Nitrate ferrique (mg)	NH_3 Liq. (cm^3)	THF (cm^3)	HMPT (cm^3)	ICH_3 (mM)	Rdt/ ICH_3 %	% 16	Note
1	9,26	9,26	3,6	50	40	10	8,51	65	-	
2	13,41	11,05	3	50	40	5	6,74	92	-	1
3	12,42	12.25	7	75	50	5	6,24	96	-	1
4	13,40	13,01	5,5	75	50	25	6,70	68	35	2
5	13,28	13,20	3	50	40	25	6,58	34	58	2

Note 1 : Le temps de réaction de ICH_3 sur le dérivé métallé est dans ces essais de 16 à 20 heures et non de 2 heures comme pour l'essai 1.

Note 2 : La métallation s'effectue dans le THF seul : l'amide 8 n'est introduit qu'après formation de $NaNH_2$ et disparition de l'ammoniac.

2.3 - Calcul du rendement de la réaction en acide laurique

Après hydrogénation et hydrolyse alcaline le mélange d'acides, sous forme de sels de potassium, est soigneusement extrait à l'éther puis, après acidification de la phase aqueuse, les acides sous forme carboxylique sont extraits à l'éther. La solution éthérée contient en général un peu de

silicone provenant des rodages graissés : pour s'en débarrasser on évapore l'éther, on reprend à l'éthanol et on filtre sur Millipore (filtre téflon 5 μ). L'éthanol chassé à la trompe à eau, on obtient le poids du mélange des deux acides gras saturés. Le calcul de la surface des pics du chromatogramme donne le pourcentage d'acide laurique dans le mélange et, par conséquent, le nombre de millimoles de cet acide. On en déduit le rendement chimique global avant purification par rapport à ICH_3 (Tableau X).

TABLEAU X

Essai	Poids d'acides (g)	°/₀ Acide laurique	mM acide laurique	mM ICH_3	Rendement global
1	1,58	58	4,57	8,51	54 °/₀
2	2,05	45	4,6	6,74	68 °/₀
3	1,92	48	4,6	6,24	73,5 °/₀

III - SYNTHESE DE L'ACIDE LAURIQUE ^{14}C-12

Les conditions de travail sur du matériel radioactif ont été tout d'abord parfaitement mises au point sur un essai faiblement actif, à partir d'iodure de méthyle à faible activité spécifique (l'essai traceur).

Nous décrirons successivement la synthèse de l'iodure de méthyle à partir de $Ba^{14}CO_3$, puis la conduite de l'essai traceur et, enfin, la synthèse d'acide laurique à haute activité spécifique et sa purification par chromatographie en phase vapeur préparative.

1 - Synthèse de $I^{14}CH_3$

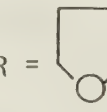
Nous n'avons introduit le carbone 14 dans les molécules marquées que sous forme d'iodure de méthyle (^{14}C). Etant donné que ce composé se conserve mal, nous avons été amenés à le préparer très souvent, pour chaque essai, traceur ou actif, selon la méthode de PICHAT et BARET / 37 / modifiée et qu'à ce titre, nous décrirons en détail dans la Partie Expérimentale.

Le principe de la synthèse est le suivant :

(1) $Ba^{14}CO_3 + H_2SO_4$ (conc.) $\longrightarrow {}^{14}CO_2 + BaSO_4 + H_2O$

(2) $4\,{}^{14}CO_2 + 3\,LiAlH_4 \longrightarrow LiAl(O^{14}CH_3)_4 + 2\,LiAlO_2$

(3) $LiAl\,(O^{14}CH_3)_4 + 4\,ROH \longrightarrow LiAl\,(OR)_4 + 4\,{}^{14}CH_3OH$

avec R = 

(4) ${}^{14}CH_3OH + IH \longrightarrow {}^{14}CH_3I + H_2O$

La réduction du gaz carbonique (réaction 2) se fait dans le tétrahydrofurfuroxy-2-tétrahydropyranne (TFTP) qui est un bon solvant de $LiAlH_4$ à tension de vapeur suffisamment élevée pour éviter qu'il soit transféré lorsque l'on isole ultérieurement le méthanol.

L'alcoolyse du complexe résultant (réaction 3) est effectuée par l'alcool tétrahydrofurfurylique (THFA) à -20°.

Les rendements réels en méthanol (^{14}C) sont de l'ordre de 90-95 °/₀ , mais difficilement appréciables avec exactitude car lorsque l'on

transfère le méthanol sous vide pour l'isoler du milieu réactionnel, on transfère également un peu de THFA et les poids mesurés des tubes à "queue de cochon" scellés sont supérieurs de 20 à 40 °/₀ aux poids attendus.

La formation d'$I^{14}CH_3$ est également effectuée sur rampe à vide par reflux de quelques heures avec l'acide iodhydrique. L'iodure de méthyle formé est transféré sous vide à travers une colonne de tamis moléculaire puis séché sur P_2O_5. On mesure la quantité formée d'une part dans une jauge à gaz de volume connu, et d'autre part par gravimétrie dans un tube scellé. Les deux mesures sont concordantes et les rendements en iodure de méthyle sont de l'ordre de 70 à 80 °/₀ par rapport au carbonate. Il y a néanmoins intérêt à l'utiliser le plus rapidement possible car l'iodure de méthyle se colore rapidement en rouge-orangé par apparition d'iode et les rendements des réactions ultérieures peuvent s'en trouver diminués.

2 - Synthèse d'acide laurique ^{14}C-12 à faible activité spécifique

Elle s'effectue selon la méthode indiquée au paragraphe précédent. La purification de l'acide laurique est effectuée par CPV préparative sur un appareil construit dans ce laboratoire / 34 / et qui assure notamment :

- l'injection du mélange à purifier sans pertes de produits.
- une parfaite étanchéité de toutes les parties de l'appareil pour éviter toute fuite de produits radioactifs et, par conséquent, toute contamination.
- une bonne récupération des produits purifiés, sans mélange à la sortie de la colonne et avec une bonne efficacité.
- une décontamination aisée de l'appareil après utilisation par l'accès à toutes les parties chauffées où ont pu se déposer des produits radioactifs ou provenant de la pyrolyse de ceux-ci.

La détection des produits radioactifs peut se faire par un tube de Geiger-Muller au-dessus d'une chambre de petit volume, néanmoins pour diminuer les risques de fuite nous avons utilisé uniquement la détection par un catharomètre à filament de tungstène doré, peu chauffé pour éviter les risques de pyrolyse.

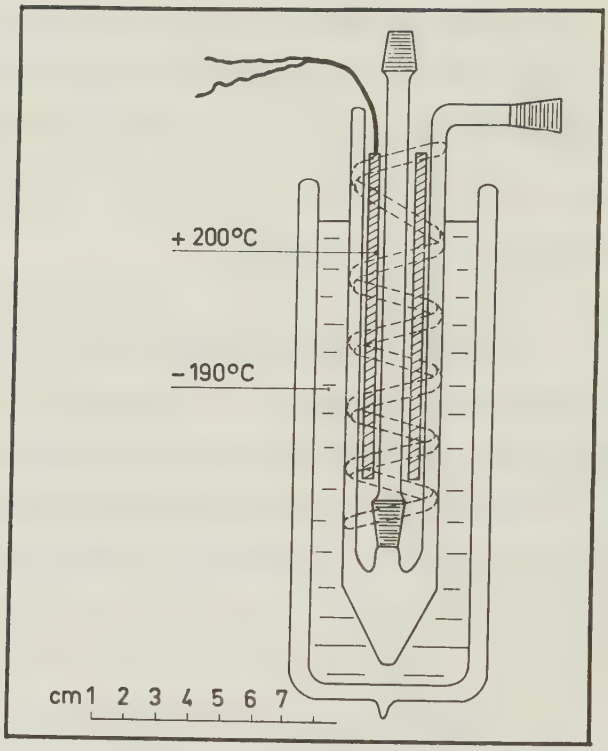
Le gaz effluent du système de détection est dirigé sur un des deux pièges disponibles par un robinet à 4 voies qui assure un balayage continu par le gaz vecteur des deux pièges. Ceux-ci sont à double paroi chaude et froide (+ 200° et - 190°C), ce qui permet d'éviter la formation de brouillards qui pourraient être entraînés hors du piège par le gaz vecteur (figure 13).

Selon le nombre, la dimension et l'efficacité des colonnes, on peut injecter jusqu'à 500 ou 700 milligrammes de produit. Toute purification de produits radioactifs est précédée de nombreuses injections de produits inactifs : ces mélanges témoins auront la composition aussi voisine que possible du mélange à purifier : en effet, les temps de rétention des produits ne sont pas toujours directement transposables de la CPV analytique à la CPV préparative.

Le taux de récupération des produits injectés varie beaucoup avec leur tension de vapeur, la nature de la phase liquide ... Avec le mélange des acides undécanoïque et laurique nous avons eu des rendements globaux en masse ou en activité de l'ordre de 83 °/₀ à 93 °/₀ selon les essais.

L'essai traceur a été réalisé à partir de 3, 50 mM d'$I^{14}CH_3$, d'activité spécifique : 0, 40 mCi/mM. Nous n'avons effectué qu'une seule purification et le rendement radiochimique a été de 55 °/₀ en acide laurique radiochimiquement pur pour un rendement chimique de 58 °/₀. La différence

PIEGE A CONDENSATION



SYSTEME D'INJECTION

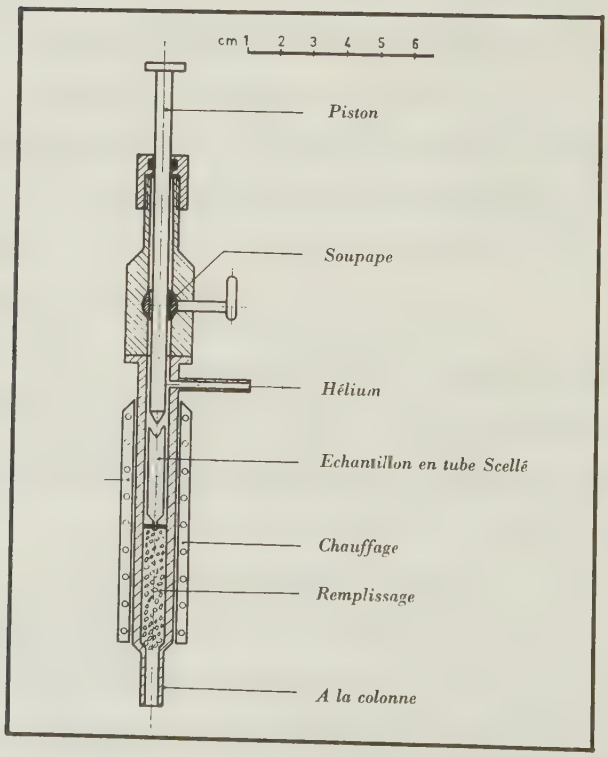


FIG. 13 CHROMATOGRAPHIE EN PHASE VAPEUR PREPARATIVE

(D'APRES L. PICHAT ET C. BARET, B.I.S.T. (C.E.A), N° 118, 1967)

s'explique par des traces d'acide undécanoïque contaminant son homologue supérieur comme on peut le voir en CPV analytique et détection par ionisation de flamme.

3 - Synthèse d'acide laurique ^{14}C-12 à haute activité spécifique

Cette synthèse est conduite comme précédemment. La purification en CPV préparative a demandé plusieurs passages sur colonne pour obtenir l'acide chimiquement pur.

Le rendement global en acide laurique purifié a été de 46,5 °/₀ par rapport à l'iodure de méthyle (^{14}C). La pureté radiochimique du produit a été vérifiée par chromatographie en couche mince sur plaque de Silica-Gel, à l'aide de différents solvants. Dans tous les cas le produit est radiochimiquement pur. L'activité spécifique est calculée après dosage chimique par la méthode colorimétrique à la rosaniline : elle est, après synthèse, de 44,6 mCi/mM alors que le carbonate de départ avait une activité spécifique de 48 mCi/mM. Mais ce phénomène est assez classique car on observe très généralement une baisse de l'activité spécifique au cours de la synthèse de l'iodure de méthyle.

La synthèse d'acide laurique ^{14}C 12 a fait l'objet de l'établissement d'une fiche technique que nous reproduisons dans la figure 14.

Partie Expérimentale

1 - Description des synthèses de l'iodure de méthyle ^{14}C

1.1 - Synthèse du méthanol ^{14}C

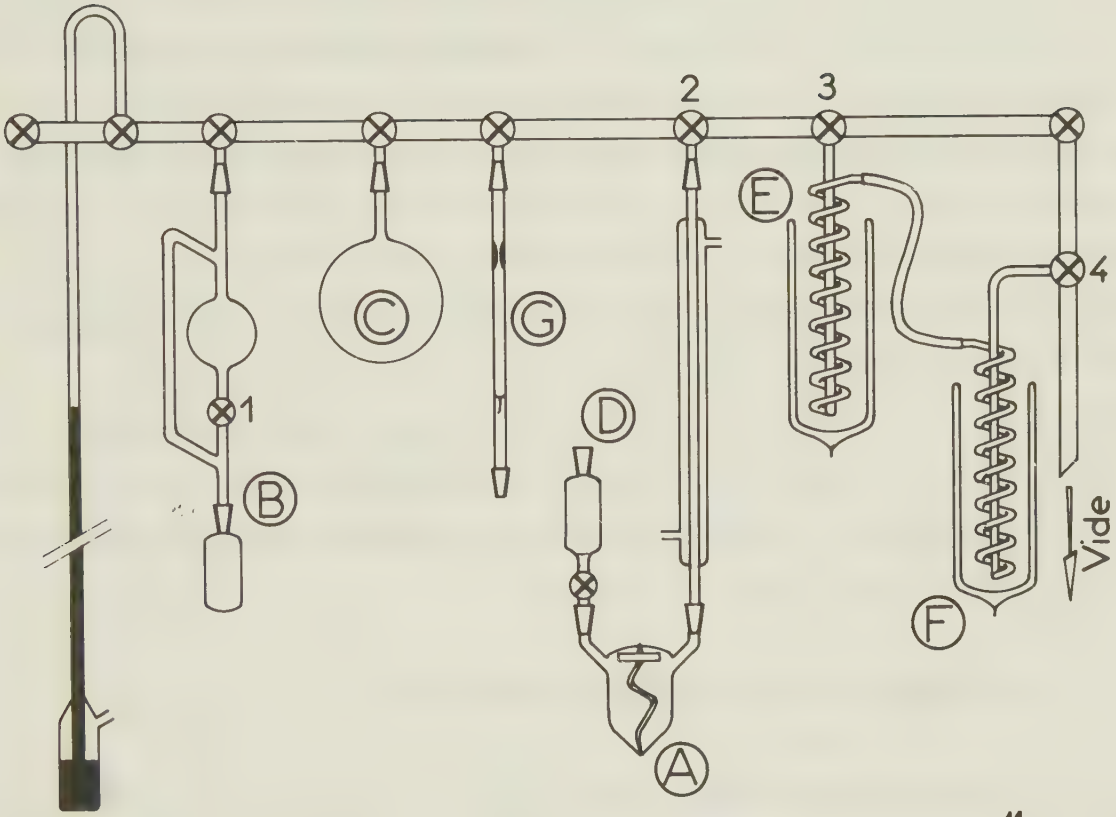
TFTP : le solvant commercial est distillé sous vide, sur sodium ($Eb_{0,05}$: 67°).

On prépare une solution de $LiAlH_4$ dans le TFTP en chauffant 2 g d'hydrure dans 100 cm^3 de solvant à 80-90°C pendant 24 heures et sous agitation. Après une nuit de repos, l'hydrure non dissous a décanté et on prélève la solution que l'on titre par action sur une solution titrée d'iode dans le benzène et dosage de l'iode en excès par le thiosulfate de sodium (1 cm^3 de solution d'hydrure, 5 cm^3 de solution I_2 environ 0,5 N dans C_6H_6, dosage en retour par $Na_2S_2O_3$ 0,1 N). On obtient une solution environ 0,5 mM $LiAlH_4/cm^3$ TFTP.

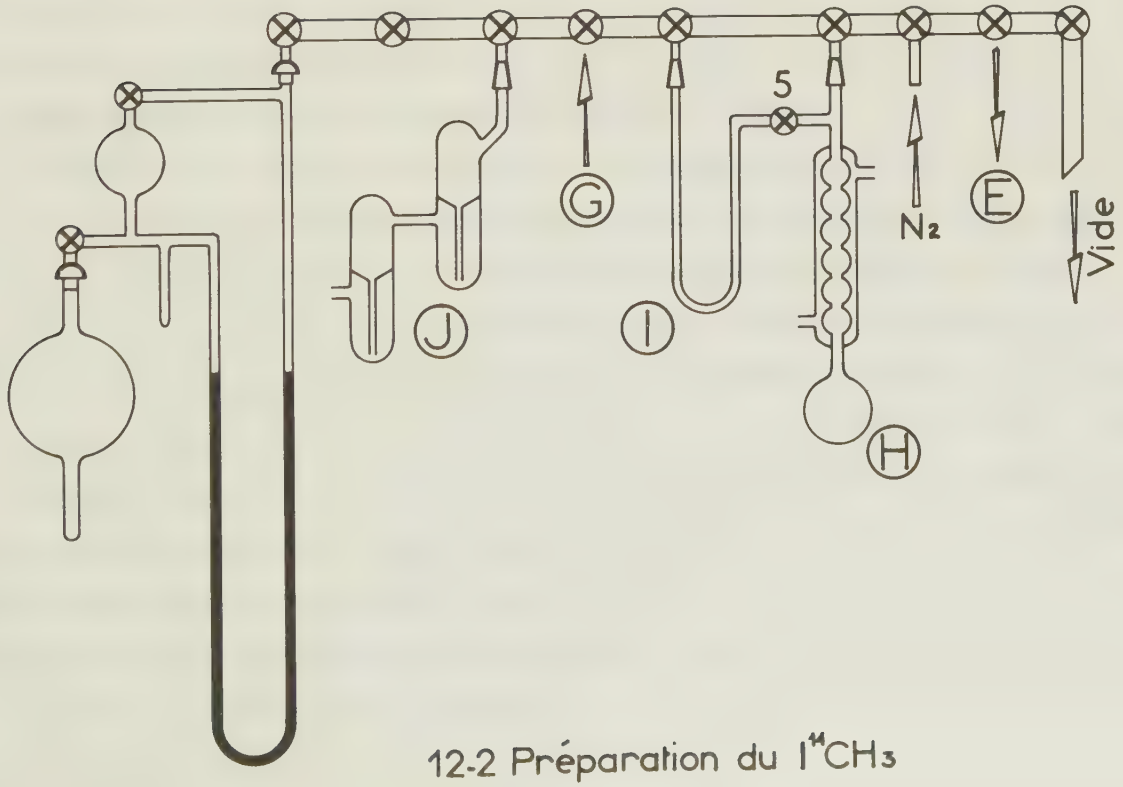
L'appareillage utilisé est représenté sur la figure 12.1.

L'ensemble est sous azote et on introduit dans le vase à carbonatation A environ 20 cm^3 de la solution d'hydrure (10 mM) que l'on dégaze soigneusement sous vide, ainsi que l'acide sulfurique (environ 50 cm^3) contenu dans l'ampoule à égalisation de pression B. L'appareillage est alors sous vide et on procède à l'attaque du carbonate (environ 5 mM) en ouvrant très lentement le robinet 1 (pour éviter les projections de carbonate sur les parois). Le CO_2 libéré est piégé dans un ballon de 250 cm^3 contenant du P_2O_5 (C). Lorsque l'attaque est terminée (on suit la pression au manomètre) le CO_2 est transféré en A puis le robinet 2 fermé, on laisse se

Figures 12



12.1 Préparation du METHANOL ^{11}C



12-2 Préparation du $I^{11}CH_3$

réchauffer le vase à carbonation : l'agitation redémarre. Après une demi-heure de réaction, on vérifie que celle-ci est complète en ouvrant 2 : la pression dans la rampe doit être nulle. A étant refroidi à - 20°C on introduit très lentement le THFA par l'ampoule D (environ 20 cm^3). L'alcoolyse est instantanée. Les pièges E et F sont refroidis dans l'azote liquide et en ouvrant et fermant alternativement les robinets 3 et 4 on ramène la pression dans la rampe à 30 mmHg. Les robinets 2 et 3 sont ouverts, 4 fermé et de l'eau glacée circulant dans le réfrigérant, on chauffe A à 110° pendant 1 h 30, puis progressivement on descend la pression à 15 mm, enfin on chauffe une demi-heure avec une pression résiduelle dans la rampe de quelques millimètres de mercure. 2 fermé on fait un bon vide dans la rampe et le contenu des pièges est transféré dans la queue de cochon G qui est scellée.

1.2 - Préparation de l'iodure de méthyle

L'acide iodhydrique a été distillé sur phosphore rouge (Eb_{755} : 125-126°). L'appareillage utilisé est représenté sur la figure 12.2 .

Dans H sont introduits 25 cm^3 d'IH incolore, soigneusement dégazé tandis que le tamis moléculaire dans le tube I a été préalablement regénéré par chauffage prolongé à 120° sous vide dynamique. La rampe étant sous vide, on transfère le méthanol du tube à queue de cochon G dans H prélablement gelé dans l'azote liquide. La rampe est alors balayée par un courant d'azote sec qui s'évacue par le barboteur 5, les pièges E et F étant refroidis dans l'azote liquide. Les robinets 7 et 8 fermés, H est chauffé à 130-140° pendant 2 heures puis de nouveau gelé. On fait le vide par le robinet 4, le contenu des pièges est transféré dans H et on revient à la pression atmosphérique par l'azote. 9 fermé, 5 et 6 ouverts, le ballon H est réchauffé et l'iodure de méthyle est piégé dans E en faisant le vide par 4. On suit au compteur Geiger-Muller le déplacement de l'activité de H vers E. Par ailleurs, lorsque le vide diminue, IH com-

mence à se transférer et on suit l'échauffement du tamis en le limitant aux 2/3 de la colonne. En fin de transfert, le ballon H est doucement chauffé à 40° au bain d'huile. Le transfert terminé, l'iodure de méthyle est séché sur P_2O_5 et piégé dans la jauge K. Après lecture de la pression dans la jauge, ICH_3 est transféré dans un tube à queue de cochon scellé puis pesé.

2 - Synthèse d'acide laurique ^{14}C-12 faiblement actif

20 mg d'iodure de méthyle ^{14}C (activité totale : 1,4 mCi , activité spécifique : 10 mCi/mM) sont dilués dans la rampe à vide avec 477 mg de ICH_3 inactif : on obtient 3,50 mM d'$I^{14}CH_3$ d'activité spécifique : 0,4 mCi/mM.

A l'amidure de sodium préparé à partir de 162 mg de Na (7,04 mM) et 4 mg de nitrate ferrique dans 50 cm^3 de NH_3 liquide, on ajoute 1,481 g de $\underline{\underline{8}}$ (7,07 mM) dans 45 cm^3 de THF. La réaction se poursuit à -33°/- 34° pendant 2 h 30 puis 16 heures à température ambiante pour permettre l'évaporation de NH_3 sous courant d'azote. Après dégazage de la solution de THF en tirant sous vide par les by-pass, on introduit 5 cm^3 de HMPT fraîchement distillé et ICH_3 est transféré sous vide. On laisse 48 heures sous agitation. Après évaporation du THF et extraction à l'éther on récupère 0,89 mCi de $\underline{\underline{9}}$ radiochimiquement propre (rendement radiochimique brut : 63,5 °/$_o$). Après hydrogénation et hydrolyse (une nuit à reflux dans la potasse alcoolique 1,5 N) et le traitement habituel on récupère 0,85 mCi pour un poids de 1,302 g.

La purification en CPV s'effectue en deux fois. Les produits dissous dans le minimum d'éther sont introduits dans une ampoule à sceller, calibrée (Ø ext. : 8mm ; long. : 60 mm) pour s'ajuster très exactement dans l'injecteur de l'appareil. Le ballon est rincé plusieurs

fois par 1 cm^3 d'éther, après chaque rinçage l'éther est entraîné par un léger courant d'azote tandis que l'ampoule est doucement chauffée au bain-marie à 35°C. L'ampoule est alors adaptée sur la rampe à vide, et chauffée à 50°C pour faire fondre les acides puis scellée sous vide. La séparation s'effectue sur "Célite" (Anaprep type ABS 50/60 Mesh-Analabs) imprégnée à 15 °/₀ de FFAP. Nous utilisons une colonne en U (∅ : 18 mm, h : 2 x 800 mm). Température, étuve : 180° ; injecteur : 240° ; catharomètre : 210°, sorties additionnelles des pièges : 180°. Le gaz vecteur est l'hélium, pression d'entrée : 3 bars.

Les deux ampoules contiennent 623 et 678 mg du mélange à séparer. Les pièges sont lavés à l'éther et le solvant évaporé. On récupère : 0, 76 mCi d'acide laurique pour un poids de 407 mg (2, 03 mM) et 765 mg d'acide undécanoïque. L'activité spécifique calculée n'est plus que de 0, 375 mCi/mM : ceci est dû à la présence dans la fraction "laurique" d'un peu d'acide undécanoïque (environ 3-4 °/₀ d'après la CPV analytique). L'acide laurique est radiochimiquement pur.

3 - Synthèse d'acide laurique ^{14}C-12 à haute activité spécifique

L'iodure de méthyle (^{14}C) provient d'un carbonate d'activité spécifique : 48 mCi/mM (enrichissement isotopique : 77, 5 °/₀). Nous partons de 282 mg (2, 0 mM), activité théorique : 96 mCi.

Amidure de sodium : à partir de 102 mg Na (4, 44 mM) et 3 mg de nitrate ferrique dans 50 cm^3 NH_3 liquide.

Métallation : 963 mg de $\underline{\underline{8}}$ (4, 81 mM) sont ajoutés dans 50 cm^3 de THF.

Méthylation : 5 cm^3 de HMPT et transfert de $I^{14}CH_3$, durée de la réaction : 48 heures. Au moment de l'extraction des produits réactionnels par l'éther, nous constatons une activité résiduelle dans la phase aqueuse (7,1 mCi, soit environ 7,5 °/₀ de l'activité de départ) que nous ne pouvons extraire par un solvant organique.

On obtient 53,5 mCi de $\underline{9}$ (^{14}C). Après hydrogénation et hydrolyse, on obtient 49,2 mCi d'acide laurique ω-^{14}C radiochimiquement pur. La purification en CPVP est réalisée comme précédemment :

- Premier passage :

Fraction 1 : 36,3 mCi et 168 mg (acide laurique)
Fraction 2 : 7,8 mCi et 579 mg (acide undécanoïque)

- Deuxième passage :

Fraction 2-1 : 5,3 mCi et 112 mg
Fraction 2-2 : 1,4 mCi et 382 mg

- Troisième passage :

Fraction 2-1-1 : 3,7 mCi et 18 mg
Fraction 2-1-2 : 1,1 mCi

Les fractions 1 et 2-1-1 sont rassemblées et l'on obtient les résultats suivants :

a) Poids d'acide laurique : 186,5 mg (0,93 mM)
Dosage colorimétrique par la rosaniline : 185 mg (0,92 mM)

b) Activité mesurée par Bremsstrahlung : 40,1 mCi
Activité mesurée en chambre d'ionisation : 41,3 mCi

c) Activité spécifique calculée : 44,6 mCi/mM

d) L'acide laurique est radiochimiquement et chimiquement pur d'après les résultats de CPV analytique (FFAP 10 °/₀ à 190°).

La pureté radiochimique est contrôlée en CCM par les systèmes suivants :

a. Plaque de Silica-Gel imprégné de n-undécane (par immersion dans une solution à 20 °/₀ de n-undécane dans l'éther de pétrole), solvant : acide acétique, acétonitrile (1 : 1), saturé de n-undécane. Rf : 0,66 , identique à un témoin d'acide laurique.

b. Plaque de Silica-Gel imprégné de Nujol (par immersion dans une solution à 8 °/₀ de Nujol dans l'éther de pétrole), solvant : acétone, eau (3 : 1), saturé de Nujol. Rf : 0,51, identique à celui de l'acide laurique commercial.

L'acide laurique ^{14}C-12 est conservé à basse température dans le n-hexane Merck.

cea

Département des Radioéléments

Service des molécules marquées

B.P. N° 2, 91 - GIF-SUR-YVETTE, FRANCE

ACIDE LAURIQUE ^{14}C - 12

CMM 245 (F)

Poids Moléculaire : 200 $C_{12}H_{24}O_2$ $^{*}CH_3 - (CH_2)_{10} - COOH$

Mode de Préparation :
Action de l'iodure de méthyle ^{14}C sur le N-N diméthyl w-undecyne amide suivie d'une hydrogénation catalytique et d'une hydrolyse selon un procédé à paraître au Bull. Soc. Chimique France.

Méthode de Purification :
Chromatographie en phase gazeuse préparative sur colonne de "Chromosorb" imprégné de 15 °/₀ de F.F.A.P.

Pureté Chimique : Contrôlée par détermination colorimétrique basée sur la formation du sel de rosaniline selon une adaptation de M. PESEZ, P. POIRIER, J. BARTOS : Pratique de l'analyse organique colorimétrique p. 158 - Masson - Paris 1966.

Pureté Radiochimique : Contrôlée par
I - Radiochromatographie sur couche mince
Support : Silicagel G imprégné d'undécane
Solvant : Acide acétique : 50 , Acétonitrile : 50

Support : Silicagel G imprégné de "Nujol"
Solvant : Acétone : 30 , Eau : 10
II - Radiochromatographie en phase gazeuse
Colonne : "Chromosorb" imprégné de 15 °/₀ de F.F.A.P.

Activité Spécifique : 30 à 45 mCi/mM soit 30 à 45 mCi pour 200 mg

Conservation : Livré en solution Hexane (0,05 à 0,5 mCi/ml).
Ampoule scellée sous vide à conserver au froid (- 25°C).
La solution ayant été dégazée sous vide, le volume restant peut être inférieur à celui indiqué sur l'étiquette.
Il est conseillé aux utilisateurs de respecter ces conditions dans la mesure du possible.

Fractions Standard Disponibles : 0,05 mCi - 0,1 mCi - 0,5 mCi - 1 mCi.

Ces produits sont distribués :

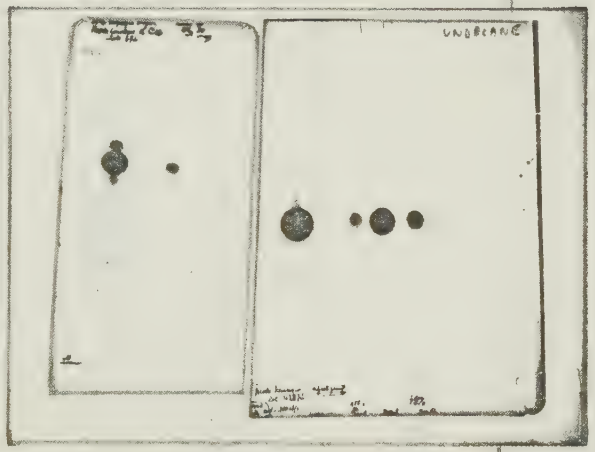
en BELGIQUE : par le CEN-MOL Département des Radio-isotopes - MOL-DONK
en ITALIE : par SORIN, Ufficio Radioisotopi - SALUGGIA (VERCELLI)

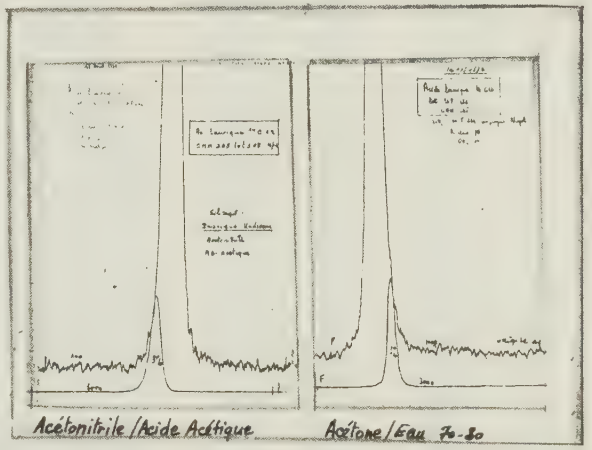
FIG. 14.1

NOM DU PRODUIT Ac. laurique ^{14}C 12.
ACTIVITE SPECIFIQUE : 44.4 uci/m.
DATE DU CONTROLE COMPLET : 17/4/72

CMM 245 LOT 368.472
PURETE RADIOCHIMIQUE 98-99%

Autoradiographies des Chromatos	Enregistrements de la Radioactivité des Chromatographies





Activité totale déposée: 1 uci
Activité de contrôle 0.91

COMPTEUR à CIRCULATION DE METHANE
Sensibilité 1 180.000 Coups/Min. à pleine échelle
Sensibilité 2 6 000 Coups/Min. à pleine échelle

IMPURETES RADIOACTIVES : Quantité minimum détectable 3 % - Quantité détectée:

	Solvant		Solvant
% RF	)	% RF	)
% RF	)	% RF	)
% RF	)	% RF	)

DATE DU DERNIER CONTROLE DE CONSERVATION :
PROCHAIN CONTROLE à effectuer vers le :

PURETE RADIOCHIMIQUE :

FIG. 14.2

CHAPITRE II

GENERALISATION DE LA METHODE DE SYNTHESE : SYNTHESE DES ACIDES PALMITIQUE ET STEARIQUE ω-^{14}C

La méthode de synthèse que nous avons utilisée pour préparer l'acide laurique ^{14}C-12 doit permettre de synthétiser d'autres acides gras saturés marqués dans le groupement méthyl avec de bons rendements à condition d'avoir accès aux précurseurs inactifs adéquats, en l'occurence les N-N diméthylamides d'alcynes-ω-oïques.

1 - Synthèse de l'acide palmitique ^{14}C-16

1.1 - Le N-N diméthylpentadécyne-14 amide ($\underline{\underline{20}}$) a été préparé à partir de l'acide pentadécène-14 oïque ($\underline{\underline{21}}$), (Source : FIRMENICH).

Les différentes étapes sont les suivantes :

$$(\underline{\underline{21}})\ CH_2 = CH\text{-}(CH_2)_{12}\text{-}COOH \xrightarrow{Br_2} BrCH_2\text{-}CHBr\text{-}(CH_2)_{12}\text{-}COOH\ (\underline{\underline{22}})$$

$$\underline{\underline{22}} \xrightarrow{3NaNH_2} HC\equiv C\text{-}(CH_2)_{12}\text{-}COONa + 2\ Na\ Br + 3\ NH_3$$

$$HC\equiv C\text{-}(CH_2)_{12}\text{-}COONa \longrightarrow \underline{\underline{23}} \xrightarrow{SOCl_2} HC\equiv C\ (CH_2)_{12}\text{-}COCl \xrightarrow{(CH_3)_2NH} \underline{\underline{20}}$$

Le passage de $\underline{\underline{21}}$ à $\underline{\underline{23}}$ par déhydrobromuration d'un dérivé dibromé par $NaNH_2$ dans l'ammoniac liquide est inspiré de la synthèse de l'acide undécyne-10 oïque par KHAN / 38 /.

La première préparation nous a montré qu'en fait la déhydrobromuration totale est difficile, aussi avons-nous été amenés à utiliser l'amidure de sodium, non plus dans l'ammoniac liquide mais dans le HMPT selon CAUBERE / 39 /. Néanmoins, le produit résultant de cette série de réactions contenait environ 10 °/₀ de N-N diméthylpentadécène-14 amide ($\underline{\underline{24}}$) ainsi que d'autres impuretés plus lourdes. Tous les essais de recristallisation ayant échoués nous avons essayé de purifier $\underline{\underline{20}}$ par passage sur colonne d'alumine puis par sublimation : nous avons obtenu en définitive $\underline{\underline{20}}$ avec un rendement de 33 °/₀ par rapport à $\underline{\underline{21}}$ et de pureté voisine de 95 °/₀ : la seule impureté décelée en CPV étant $\underline{\underline{24}}$.

Une deuxième synthèse ayant été effectuée : le produit brut a été distillé sous haut vide. Nous avons eu des pertes importantes de produit étant donné le point d'ébullition élevé de ces composés. Nous avons obtenu $\underline{\underline{20}}$, de pureté voisine de 98 °/₀ avec un rendement de 30 °/₀ par rapport à $\underline{\underline{21}}$. Parmi les fractions de distillation nous avons recueilli un produit recristallisable dans l'acétone et de pureté voisine de 95 °/₀ : son analyse élémen-

taire pourrait faire penser à un diméthylamide mono-bromé. (Il n'y a pas de triple liaison terminale comme on peut le voir d'après son spectre infra-rouge).

1.2 - Un premier essai est réalisé sur du matériel inactif. La matière première ($\underline{\underline{20}}$) utilisée représente deux fois la quantité stoechiométrique (par rapport à l'iodure de méthyle). Les conditions opératoires sont celles que nous avons définies pour la synthèse de l'acide laurique et le rendement après méthylation en N-N diméthylhexadécyne-14 amide ($\underline{\underline{25}}$) est voisin de 55 °/₀ par rapport à ICH_3 et de 50 °/₀ en acide palmitique après hydrogénation et hydrolyse alcaline.

1.3 - Synthèse de l'acide palmitique ^{14}C-16 faiblement actif

La synthèse est réalisée à partir d'iodure de méthyle d'activité spécifique : 0, 98 mCi/mM. Le rendement radioactif brut de la réaction de métallation-alcoylation est de 65 °/₀. L'analyse des produits de la réaction en CPV a montré l'existence de cinq produits dans le mélange réactionnel ayant les indices de rétention relatifs et dans les proportions ci-après :

Produit	Nomenclature	I R R	°/₀ dans le mélange
N-N diméthylpentadécène-14 amide	$\underline{24}$	0, 59	1, 5
N-N diméthylpentadécyne-14 amide	$\underline{\underline{20}}$	1, 00	50, 0
N-N diméthylpentadécyne-13 amide	$\underline{\underline{26}}$	1, 09	10, 0
N-N diméthylhexadécyne-14 amide	$\underline{\underline{25}}$	1, 45	34, 0
N-N diméthylhexadécyne-15 amide	$\underline{\underline{27}}$	1, 54	4, 5

$\underline{\underline{24}}$ existait auparavant dans la matière première utilisée $\underline{\underline{20}}$. $\underline{\underline{26}}$ représente le produit d'isomérisation de $\underline{\underline{20}}$. Enfin, et c'est la première fois que nous l'avons observé : l'amide en C-16 s'est également isomérisé puisque nous trouvons environ 5 °/₀ de $\underline{\underline{27}}$. Ce dernier produit contient effectivement 16 carbones dans la chaîne puisqu'il donne un petit pic en détection de radioactivité après le pic de $\underline{\underline{25}}$ et qui disparaît après hydrogénation. Par ailleurs, l'insaturation est probablement en 15-16 : le temps de rétention relatif, l'homologue avant isomérisation étant utilisé comme référence, est de 1,07 : il est à comparer à celui des homologues inférieurs qui est de 1,09 donc de même ordre et légèrement plus faible, ce qui est normal compte-tenu de l'augmentation de la condensation en carbone. Par ailleurs si l'insaturation était en 13-14 : la séparation d'avec $\underline{\underline{25}}$ en CPV serait beaucoup moins nette. Nous n'avons pas trouvé d'explications satisfaisantes au fait que ces phénomènes d'isomérisation s'observent dans certains cas et pas dans d'autres, les conditions expérimentales étant identiques. Le rendement chimique calculé à partir des chromatogrammes et qui tient compte de $\underline{\underline{27}}$ et de 66 °/₀ et confirme bien le rendement radiochimique.

Après hydrogénation et hydrolyse, on obtient un mélange des acides pentadécanoïque et palmitique avec un rendement radiochimique de 61,5 °/₀ . L'acide palmitique est radiochimiquement pur. La purification en CPV préparative s'avère plus délicate que dans le cas de l'acide laurique : les produits plus lourds sont plus difficilement entraînés dans l'injecteur. Par ailleurs, plus la condensation en carbone augmente, et plus les homologues ont des temps de rétention rapprochés : la séparation est moins nette et chaque fraction est contaminée par environ 15 °/₀ de l'autre acide. Après trois purifications successives portant sur une partie seulement de l'acide palmitique, nous avons obtenu celui-ci avec une pureté chimique de l'ordre de 97-98 °/₀ , radiochimiquement pur, correspondant à un rendement radiochimique global par rapport à $I^{14}CH_3$ de 42 °/₀ .

1.4 - Synthèse de l'acide palmitique ^{14}C-16 à haute activité spécifique

A partir de 94 mCi de $Ba^{14}CO_3$ d'activité spécifique 58,1 mCi/mM, on obtient l'iodure de méthyle avec un rendement de 79,5 °/₀.

Le rendement brut en $\underline{\underline{2}}\underline{\underline{5}}$ par rapport à $I^{14}CH_3$ est de 84,2 °/₀ et le rendement en acide palmitique ^{14}C-16 avant purification est de 81 °/₀ (64 °/₀ par rapport au carbonate).

La purification, comme dans le cas de l'essai traceur, s'est avérée plus difficile que pour l'acide laurique. De plus, au cours d'une injection l'ampoule scellée contenant l'acide ne s'est pas cassée : les produits étant restés dans l'injecteur surchauffé il y a eu une pyrolyse importante : ce qui explique le mauvais rendement constaté au cours de la purification en CPV et qui est de 53 °/₀ par rapport à l'iodure de méthyle.

Une dernière purification est effectuée par chromatographie sur colonne de silicagel, le solvant d'élution étant composé d'hexane, d'éther et d'acide acétique dans les proportions respectives en volume : 80 / 20 / 1.

Différents contrôles ont été effectués sur le produit purifié et radiochimiquement propre :

a) Comptage (chambre d'ionisation) : 28,3 mCi.

b) Dosage colorimétrique (méthode à la rosaniline) : 157 mg pour un poids effectivement mesuré de 154 mg.

c) Chromatographie en couche mince sur plaque de silicagel imprégné de Nujol (à 5 °/₀ dans le n-pentane), solvant : acétone-eau (75 / 25). Rf : 0,72.

d) Chromatographie en couche mince sur plaque de silicagel imprégné de n-undécane (à 5 °/₀ dans le n-pentane), solvant : acide acétique-eau (90 / 10) saturé de n-undécane. Rf : 0,35.

e) Chromatographie en couche mince sur plaque de silicagel, solvant : hexane-éther-acide acétique (80 / 20 / 1). Rf : 0,48.

f) Chromatographie en couche mince sur plaque de silicagel imprégné de n-undécane (à 5 °/₀ dans le n-pentane), solvant : acétonitrile-acide acétique (50 / 50) saturé de n-undécane. Rf. : 0,50.

g) Chromatographie en phase vapeur sur colonne de Célite imprégnée à 15 °/₀ de FFAP (225°C).

Dans tous les cas, le produit ne montre aucune impureté chimique ou radiochimique décelable.

Le rendement global par rapport au carbonate de baryum est de l'ordre de 30 °/₀, compte tenu des pertes de produit par pyrolyse.

Nous reproduisons, figure 15, une fiche technique de contrôle de conservation de l'acide palmitique ^{14}C-16 que nous avons préparé par cette méthode.

2 - Synthèse de l'acide stéarique ^{14}C-18

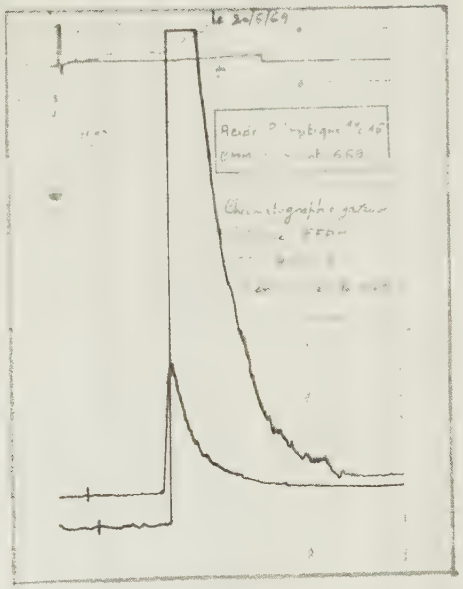
2.1 - La matière première nécessaire pour cette synthèse est le N-N diméthylheptadécyne-16 amide ($\underline{\underline{30}}$). Ce composé est accessible à partir de l'acide bromo-15 pentadécanoïque ($\underline{\underline{28}}$) de source FIRMENICH selon l'un des deux schémas suivants :

N OM DU PRODUIT: ACIDE PALMITIQUE ^{14} C-16 CMM : 123 LOT : 669

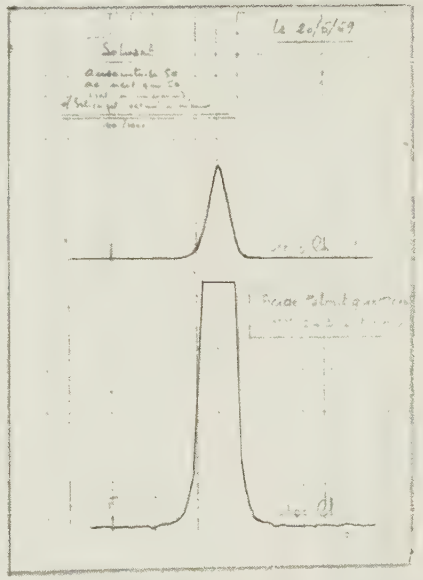
ACTIVITE SPECIFIQUE : 47,1 mci/mM PURETE RADIOCHIMIQUE : 99 %

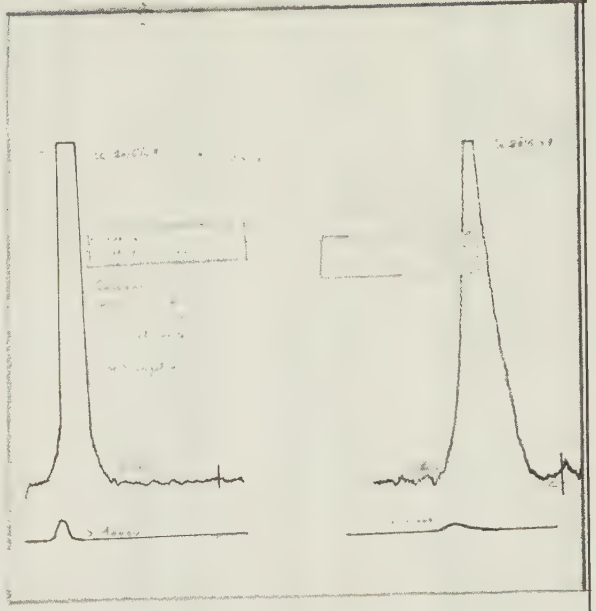
DATE DU CONTROLE COMPLET : 20/6/69

Autoradiographies des Chromatos



Enregistrements de la Radioactivité des Chromatographies





Activité totale déposée :

Activité de contrôle :

COMPTEUR A CIRCULATION DE METHANE

Sensibilité 1 : Coups/ Min. à pleine échelle

Sensibilité 2 : Coups/ Min. à pleine échell

IMPURETES RADIOACTIVES : Quantité minimum détectable : 1 % - Quantité détectée : 0 %

Solvant Solvant:

% - RF % - RF

% - RF % - RF

% - RF % - RF

DATE DU DERNIER CONTROLE DE CONSERVATION : PURETE RADIOCHIMIQUE :

PROCHAIN CONTROLE DE PURETE à effectuer vers le :

FIG. 15

a) $Br\,CH_2\text{-}(CH_2)_{13}\text{-}COOH \xrightarrow{+\,MC\equiv CH} HC\equiv C\text{-}(CH_2)_{14}\text{-}COOH \xrightarrow[2/\,(CH_3)_2NH]{1/\,SOCl_2}$

$\underline{\underline{28}}$ $\underline{\underline{29}}$

$\longrightarrow (CH_3)_2\text{-}N\text{-}CO\text{-}(CH_2)_{14}\text{-}C\equiv CH$

$\underline{\underline{30}}$

b) $Br\text{-}(CH_2)_{14}\text{-}COOH \xrightarrow[2/\,(CH_3)_2NH]{1/\,SOCl_2} Br\text{-}(CH_2)_{14}\text{-}CO\text{-}N\text{-}(CH_3)_2 \xrightarrow{MC\equiv CH} \underline{\underline{30}}$

$\underline{\underline{28}}$ $\underline{\underline{32}}$

Un premier essai utilisant la voie (a) nous a bien conduit à l'acide heptadécyne-16 oïque ($\underline{\underline{29}}$) mais souillé de deux impuretés représentant approximativement 10 et 15 °/₀ de $\underline{\underline{29}}$. L'acétylure de sodium ou de lithium peut s'obtenir à partir du métal alcalin dans différents solvants (RUTLEDGE / 40 /), et notamment le HMPT selon J.F. NORMANT / 41 /, mais nous avons préféré partir d'un amidure selon une méthode décrite par PICON / 42 / et améliorée par JACOBS / 43 / et toujours en présence d'une trace de HMPT.

Les impuretés après hydrogénation de $\underline{\underline{29}}$ en acide margarique présentent le même temps de rétention en CPV qu'avant hydrogénation. Par ailleurs le lavage à l'éther d'une solution aqueuse de margarate de potassium ne nous a pas permis d'éliminer ces impuretés dans la phase éthérée. Il pourrait donc s'agir d'acides gras saturés, provenant de la dégradation de $\underline{\underline{28}}$. Ces composés n'ont pas été identifiés : il s'agit de produits de poids moléculaires nettement plus faibles que celui de l'acide margarique

et étant donné la constance de leurs pourcentages évalués par les surfaces des pics des chromatogrammes, il ne s'agit pas d'artefact dû à une pyrolyse partielle du produit brut dans l'injecteur de l'appareil. Le dosage de l'acidité libre évaluée en poids de $\underline{\underline{29}}$ nous a donné des teneurs de l'ordre de 89-90 °/₀. La présence de ces impuretés non isolables par extraction neutre-alcaline nous a conduit à choisir la seconde voie de synthèse.

Un premier essai conduit à l'amide bromé ($\underline{\underline{32}}$), avec un rendement de 70 °/₀ après deux recristallisations dans l'éther, F. : 75-76°C.

L'acétylure de lithium est préparé comme précédemment à partir d'amidure et l'alcoylation se fait en milieu THF-HMPT (1 / 1). Le rendement brut après recristallisation est de 80 °/₀ mais la CPV nous montre qu'il s'agit d'un mélange de deux produits dont le rapport des temps de rétention est de 1,12 , le premier de ces deux produits (temps de rétention relatif : 1,00) est identifié à $\underline{\underline{30}}$, le second pouvant être obtenu par isomérisation de la triple liaison ($\underline{\underline{33}}$). Confirmation en est donnée par l'hydrogénation totale puisqu'on ne trouve plus qu'un seul produit : le N-N diméthyl-margaramide.

La synthèse définitive de $\underline{\underline{30}}$ a été effectuée selon la voie (b) : on obtient l'amide bromé $\underline{\underline{32}}$ avec un rendement de 86 °/₀ par rapport à l'acide ω-bromé. La métallation de l'acétylène est effectuée par l'amidure de lithium dans l'ammoniac liquide et l'amide bromé est introduit dans un solvant THF-HMPT à faible concentration de ce dernier (8 °/₀). Le début de la réaction d'alcoylation est effectué dans NH_3 liquide puis l'ammoniac est distillé sous courant d'azote.

Le produit brut est d'abord recristallisé dans divers solvants, ce qui permet d'isoler une impureté, solide blanc cristallisé : le point de

fusion élevé (F : 103-104°), l'analyse élémentaire, ainsi que le spectre I.R. font penser qu'il s'agit d'heptadécyne-16 amide ($\underline{\underline{34}}$) et qui se formerait par transamidation de $\underline{\underline{30}}$.

Nous avons essayé de purifier $\underline{\underline{30}}$ par chromatographie d'absorption et de partage sur colonnes de silicagel (activités 1 et 4) et de Séphadex en travaillant sur des fractions du produit brut, mais ces purifications n'ont pas permis d'éliminer les 3-4 °/₀ de petites impuretés observées en CPV.

Le produit a finalement été distillé sous haut vide (Eb. $7\text{-}10^{-3}$ mm : 162-164°), plusieurs distillations ont été nécessaires pour obtenir un produit sans impuretés décelables en CPV. Le rendement global, par rapport à $\underline{\underline{28}}$ a été de 39,5 °/₀ .

2.2 - Synthèse de l'acide stéarique ^{14}C-18

a) Essai à blanc : La seule réaction de métallation a été réalisée sur matériel inactif. La réaction conduit à un mélange de $\underline{\underline{30}}$ et de N-N diméthyloctadécyne-16 amide ($\underline{\underline{35}}$) . Le rendement brut en $\underline{\underline{35}}$ est de 70 °/₀ .

b) Premier essai traceur : Réalisé à partir de 2,26 mCi d'iodure de méthyle ^{14}C , l'essai est conduit jusqu'à l'obtention de l'acide stéarique. Le rendement radioactif global est de 43 °/₀ par rapport à l'iodure de méthyle.

c) Deuxième essai traceur : Réalisé à partir de 3,02 mCi d'iodure de méthyle ^{14}C, on obtient 2,46 mCi d'acide stéarique avant purification en CPV préparative, soit un rendement radioactif de 81,5 °/₀ .

Après deux passages en CPV, on obtient l'acide stéarique radiochimiquement pur et à 95-96 °/₀ de pureté chimique avec un rendement radiochimique global de 55,5 °/₀ pour un rendement chimique de 56,2 °/₀ .

Il n'a pas été réalisé de synthèse de l'acide stéarique à haute activité spécifique.

3 - Conclusions

La méthode de synthèse que nous avons utilisée pour préparer 3 acides gras saturés ω-^{14}C est relativement simple à mettre en oeuvre (nous avons eu toutefois certaines difficultés à préparer les matières premières avec de bons rendements).

En définitive, les rendements obtenus en acides sont meilleurs que ceux des synthèses préexistantes : nous les avons récapitulés dans le Tableau XI et qui appelle quelques commentaires :

TABLEAU XI

Rendements des différentes synthèses effectuées

	Rendements exprimés par rapport à l'iodure de méthyle								
	Réaction de méthylation °/₀			Acide libre brut °/₀			Acide libre purifié °/₀		
	9	25	35	C-12	C-16	C-18	C-12	C-16	C-18
Acide laurique									
à blanc 1	92	-	-	68	-	-	-	-	-
à blanc 2	96	-	-	74	-	-	-	-	-
traceur	64	-	-	61	-	-	55	-	-
actif	56	-	-	51	-	-	44		
Acide palmitique									
à blanc	-	55	-	-	50	-	-	-	-
traceur	-	65	-	-	62	-	-	42	-
actif	-	84	-	-	81	-	-	38	-
Acide stéarique									
à blanc	-	-	70	-	-	-	-	-	-
traceur 1	-	-	48	-	-	43	-	-	-
traceur 2	-	-	95	-	-	82	-	-	56

a) On peut constater une grande dispersion des rendements bruts après méthylation puisqu'ils varient de 48 à 96 °/₀, les conditions expérimentales ayant pourtant été identiques.

b) La purification des acides bruts provoque des chutes sensibles du rendement. A part un cas particulier : on recueille de 70 à 90 °/₀ des produits bruts.

c) Le rendement global de la synthèse varie de 40 à 55 °/₀ (exprimé par rapport à l'iodure de méthyle).

Le rendement moyen en amide est de l'ordre de 70 °/₀ , le rendement en acide brut est de l'ordre de 65 °/₀. La purification en CPV provoque une chute du rendement de 20 °/₀ et en définitive le rendement global moyen est de l'ordre de 45 °/₀. Cette purification est assez longue et les risques de perte de produit (par pyrolyse) ne sont pas négligeables. Elle permet néanmoins d'obtenir les acides marqués radiochimiquement purs.

Partie Expérimentale

1 - Première synthèse de 20 (N-N diméthylpentadécyne-14 amide)

1.1 - Acide dibromo-14,15 pentadécanoïque (22)

Dans un ballon tricol d'un litre muni d'un thermomètre, d'un réfrigérant ascendant prolongé d'une garde à $CaCl_2$, d'une ampoule à brome, et refroidi dans un bain de glace, on introduit 29 g de 21 soit 0,125 mole (Source : FIRMENICH, F : 48,5° ; Litt. (B, 2, II, 424) : 49,8-50°) dans 350 cm^3 d'éther anhydre. 20 g (0,125 mole) de brome sont versés goutte à goutte en évitant que la température du milieu réactionnel ne s'élève.

Lorsque tout le brome est introduit, on verse 1 g de $\underline{\underline{21}}$ en solution dans 10 cm^3 d'éther anhydre. La solution s'éclaircit mais reste légèrement colorée en jaune.

Une partie de $\underline{\underline{22}}$ est conservée pour analyse : la solution éthérée est en partie décolorée par agitation avec une solution 0,1 N de thiosulfate de sodium, puis lavée par HCl 0,1 N, les neutres sont extraits en milieu alcalin, on repasse en milieu acide, la solution éthérée est soigneusement lavée à l'eau puis mise à reflux pendant une heure avec du charbon actif. Après séchage sur $MgSO_4$, filtration et évaporation du solvant, on obtient 3,8 g de $\underline{\underline{22}}$, blanc, cristallisé (F. : 64°).

- Analyse $C_{15}H_{28}Br_2O_2$: Calc. °/₀ : 39,9
  Trouvé °/₀ : 38,3

1.2 - Acide pentadécyne-14 oïque ($\underline{\underline{23}}$)

Un ballon de 3 litres muni de 5 tubulures est balayé par un courant d'azote sec. Sur le ballon sont adaptés : un agitateur en verre à joint de mercure, une ampoule à brome et un réfrigérant à carboglace surmonté d'une garde à chaux sodée.

A 25 g de sodium, 200 mg de $Fe(NO_3)_3$, 9 H_2O dans 1,5 litre d'ammoniac liquide et après disparition de la couleur bleue, on ajoute 44 g de $\underline{\underline{22}}$ dans 300 cm^3 d'éther. L'acide donne le sel d'ammonium insoluble dans l'éther et la solution devient pâteuse. Après 3 heures de réaction, on introduit 50 g de NH_4Cl et 100 cm^3 d'eau et le ballon est laissé une nuit sous courant d'azote avec agitation. La solution éthérée est acidifiée par HCl 6N, puis lavée à l'eau. Après séchage sur Na_2SO_4, filtration et évaporation de l'éther, on recueille 27,5 g d'un solide légèrement jaune dont on prélève 1,8 g qui sont recristallisés deux fois dans un mélange acétone-eau (90,10), F. : 60-61°C.

L'analyse de $\underline{\underline{23}}$ en CPV (FFAP, 230°) montre entre autres impuretés la présence d'environ 20 °/₀ de $\underline{\underline{21}}$ (indice de rétention $\underline{\underline{21}}$ / $\underline{\underline{23}}$: 0,58), tandis que la fraction recristallisée n'en contient que 8-10 °/₀.

Par ailleurs un dosage élémentaire du brome donne 2,4 °/₀ en poids de cet élément : ce qui correspond à environ 9 °/₀ de dérivé monobromé. La déhydrobromuration est alors recommencée en milieu HMPT : 30 g de $NaNH_2$ dans le benzène à 50 °/₀ en poids sont ajoutés à 200 cm^3 de HMPT dans un ballon d'un litre muni d'un agitateur en verre à joint de mercure, d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à brome, et sous courant d'azote sec. La solution prend une teinte orange.

Le produit (26,7 g) en solution dans 100 cm^3 de HMPT est versé goutte à goutte. Le milieu réactionnel devient pâteux, il est laissé une nuit sous agitation. L'amidure résiduel est décomposé par 100 cm^3 d'alcool, on acidifie par 800 cm^3 HCl 2N et on extrait par trois fois 300 cm^3 d'éther. Les fractions éthérées sont rassemblées, lavées par HCl N et à l'eau, séchées, on récupère 24,7 g d'un solide légèrement orangé : la recherche de brome est négative. Le produit est recristallisé deux fois dans un mélange acétone-eau (9 : 1).

On récupère 19,2 g d'un solide légèrement coloré en jaune à 90 °/₀ de $\underline{\underline{23}}$.

1.3 - N-N diméthylpentadécyne-14 amide ($\underline{\underline{20}}$)

L'amide est préparé selon la méthode de AMES et ISLIP / 39 / : dans un ballon tricol d'un litre muni d'un réfrigérant ascendant on ajoute à 19 g de $\underline{\underline{23}}$, 100 cm^3 de $SOCl_2$ (distillé deux fois sur quinoléïne et sur huile de lin). Après 3 heures de reflux, le chlorure de thionyle en excès est chassé sous vide, les dernières traces sont déplacées par distillation

avec 500 cm^3 de benzène. On reprend par 500 cm^3 d'éther anhydre. Le bulle à bulle de diméthylamine est arrêté quand la solution est devenue franchement basique. Après acidification, lavage de la solution éthérée, séchage, filtration et évaporation du solvant, on recueille 21,4 g d'une huile très fortement colorée que nous n'avons pas pu décolorer sur charbon, ni recristalliser dans différents solvants.

2 g de cette huile sont passés sur une colonne d'alumine (Ø : 20 mm ; long. : 800 mm) d'activité 1, élution par CCl_4 : on recueille 1,6 g d'un produit légèrement jaune mais cristallisant facilement.

Le reste du produit est purifié dans les mêmes conditions. Après élution par CCl_4, on recueille : 13,3 g d'un solide jaune cristallisé. Après recristallisation dans l'éther de pétrole (11,8 g) on fait 6 fractions d'environ 2 g qui sont sublimées (chauffage de 20 à 120° au bain d'huile à raison de 0,5°/min, pression : 0,02 mmHg). Le produit sublimé (10,35 g) est recristallisé dans l'éther de pétrole puis séché au dessicateur. On recueille finalement 9,6 g de $\underline{\underline{20}}$.

- Analyse $C_{17}H_{31}NO$:	Calculé °/₀	: C	76,92	H	11,77	N 5,28
	Trouvé °/₀	:	76,76		11,50	5,77

2 - Deuxième synthèse du N-N diméthylpentadécyne-14 amide

A 29,15 g d'acide pentadécène-14 oïque ($\underline{\underline{21}}$) dans 300 cm^3 d'éther anhydre refroidis à 0°C sont ajoutés goutte à goutte 19,4 g de brome. La réaction se poursuit deux heures à froid puis la nuit à température ambiante. Après évaporation de l'éther, le dérivé dibromé est repris par 100 cm^3 de HMPT, la solution est versée goutte à goutte sur 23 g de $NaNH_2$ dans 150 cm^3 de HMPT dans un ballon de trois litres refroidi dans un bain de glace. Pendant toute la durée de l'opération, le ballon est balayé par un courant d'azote sec. On suit le dégagement d'ammoniac et quand il semble terminé on laisse se réchauffer à température ambiante.

$NaNH_2$ en excès est décomposé par 50 cm^3 d'éthanol puis 50 cm^3 d'eau. Le milieu est acidifié par 300 cm^3 d'HCl 3N et la solution est extraite par 3 fois 800 cm^3 d'éther. Chaque fraction est lavée 3 fois par 100 cm^3 d'eau, et après rassemblement, séchage sur Na_2SO_4 et filtration, l'éther est évaporé. On récupère 30,6 g d'un solide jaune-orange à 87 °/₀ de $\underline{\underline{23}}$ (CPV sur FFAP 10 °/₀, 230°) et contenant encore 2,4 °/₀ de brome en poids.

A 30,6 g de produit sont ajoutés 125 cm^3 de chlorure de thionyle fraîchement distillé. Après 3 heures de reflux, $SOCl_2$ est distillé et les dernières traces sont entraînées par la distillation de 300 cm^3 de benzène. Le chlorure de l'acide $\underline{\underline{23}}$ est repris par 500 cm^3 d'éther anhydre et on adapte l'arrivée de $(CH_3)_2NH$ (Matheson). La réaction est exothermique. On l'arrête après une consommation de 40 g d'amine. La solution est acidifiée par 100 cm^3 d'HCl 6N. La solution éthérée est soigneusement lavée par K_2CO_3 5 °/₀ et à l'eau. Après séchage et traitement habituel on récupère 22,5 g d'un solide très fortement coloré.

L'amide est alors distillé dans un appareil dont le réfrigérant est alimenté par une eau réchauffée à 70°C.

Nous recueillons 15 g d'un produit solide, légèrement jaune ($Eb_{0,04}$ = 155-165° , F. = 48-50°). Une deuxième distillation permet d'isoler 9,5 g du produit ($Eb_{0,05}$ = 158-160° , F. = 50°) ainsi que 1,5 g d'un produit solide jaune ($Eb_{0,05}$ = 205-210° , F = 58-60°).

La première fraction correspond à $\underline{\underline{20}}$ débarassé de son homologue éthylénique (le produit est à 98 °/₀ en CPV analytique sur Carbowax 20 000, 240°).

La seconde fraction a été analysée : C °/₀ 58,07 ; H °/₀ 9,83 ; N °/₀ 3,72 et Br °/₀ 21,1 °/₀ (après recristallisation dans un mélange acétone, benzène) : il pourrait s'agir du dérivé monobromé (on trouve pour $C_{17} H_{34} Br NO$: C °/₀ 58,61 ; H °/₀ 9,84 ; N °/₀ 4,02 et Br °/₀ : 22,94).

Le rendement de la seconde synthèse est de 30 °/₀ .

3 - Synthèses de l'acide palmitique

3.1 - Essai à blanc

L'amidure de sodium est préparé à partir de 57 mg (2,47 mAt-g) de sodium et 1,2 mg de $Fe(NO_3)_3 , 9 H_2O$ dans 60 cm^3 d'ammoniac liquide. Après disparition de la couleur bleue du sodium, on introduit 971 mg (3,65 mM) de 20 en solution dans 50 cm^3 de THF. La réaction se poursuit 3 heures à froid puis la nuit à température ambiante : l'ammoniac est ainsi évaporé sous courant d'azote.

Après dégazage de la solution par l'intermédiaire des by-pass, celle-ci est gelée : à contre-courant d'azote on introduit 5 cm^3 de HMPT puis on transfère 1,73 mM de ICH_3 sous bon vide. La réaction se poursuit 60 heures sous agitation.

La solution qui présente une odeur prononcée de diméthylamine est hydrolysée par 20 cm^3 d'eau. Le THF est chassé sous vide partiel et on reprend à l'éther (3 fois 50 cm^3), les fractions éthérées sont lavées 3 fois par 20 cm^3 d'eau et rassemblées, séchées sur Na_2SO_4. Après filtration et évaporation du solvant on récupère 990 mg de produit.

L'hydrogénation se fait dans 20 cm^3 d'alcool à la pression atmosphérique et à température ambiante (PtO_2 Adams), la consommation d'hydrogène est de 155 cm^3. Après filtration l'amide est hydrolysé (45 cm^3 d'éthanol, 15 cm^3 d'eau et 5 g KOH). L'alcool distillé et après l'extraction habituelle on récupère 825 mg de produits bruts.

3.2 - Essai traceur

$I^{14}CH_3$ est préparé à partir de 5 mCi de $Ba^{14}CO_3$ (1,006 g, activité spécifique : 0,98 mCi/mM). On obtient 685 mg d'iodure (4,82 mM pour une activité de 4,72 mCi, rendement : 94 °/₀).

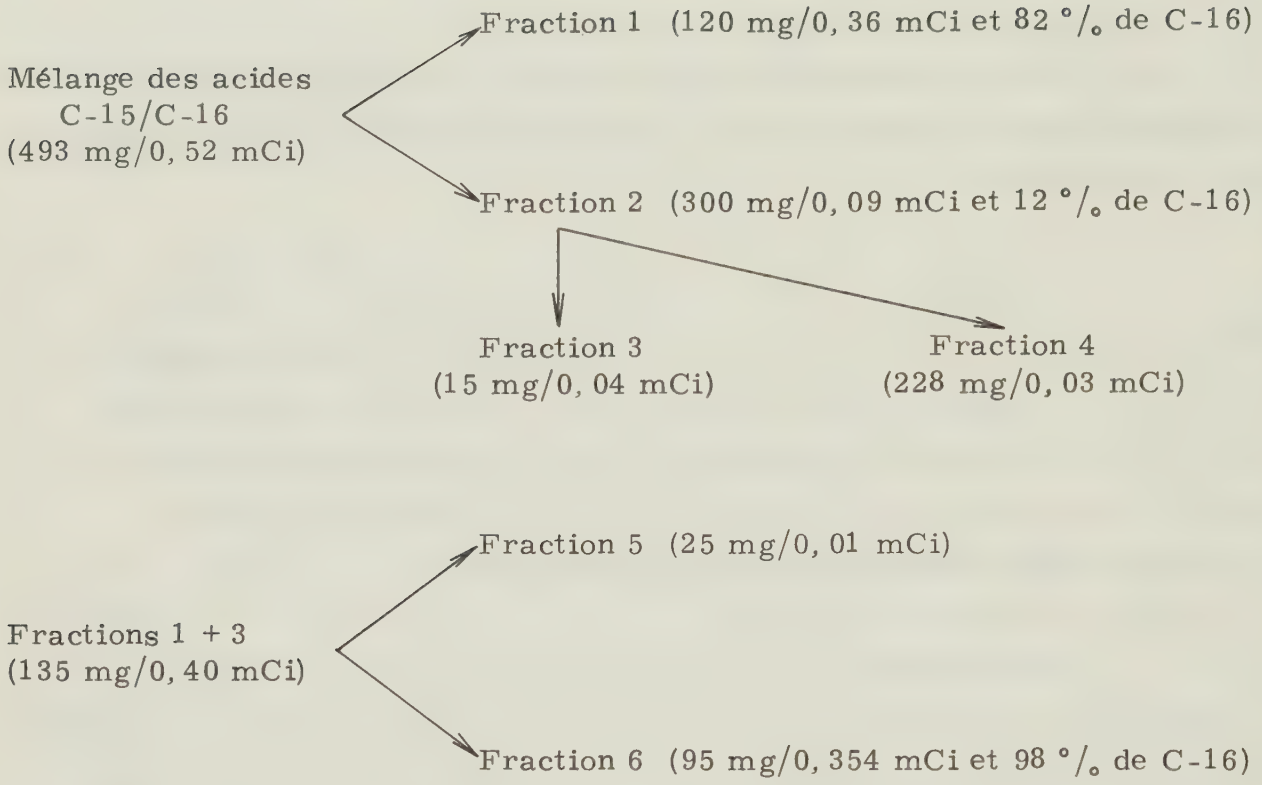
La méthylation s'effectue comme précédemment à partir de 220 mg de sodium et 2 920 mg de 20 (environ 10 mM). Avant l'arrêt de la réaction on transfère sous vide les produits volatils que l'on condense dans un ballon de 250 cm^3 contenant une solution alcoolique de diméthylaniline (150 mg dans 15 cm^3 d'éthanol) pour fixer l'iodure de méthyle n'ayant pas réagi : on trouve après comptage 0,15 mCi.

Après extraction, les eaux de lavage des fractions éthérées comptent 0,20 mCi et on trouve 3,06 mCi dans la solution éthérée. Comptage après hydrogénation : 2,89 mCi et après hydrolyse à reflux dans la potasse alcoolique (1,45 N) : 2,78 mCi (pour un poids de 2,659 g).

La purification est réalisée en CPV préparative dans des conditions similaires à celles utilisées pour l'acide laurique (on utilise 2 colonnes en U, d'une longueur totale de 4 mètres remplies d'Anaprep imprégné à 15 °/₀ de FFAP, température de l'étuve 220° et de l'injecteur 300°). Les colonnes sont purgées par plusieurs injections d'acide palmitique témoin (fractions de 500 mg dissous dans 1,2 ml de benzène).

Des essais de récupération sur du matériel injecté en ampoules scellées ont donné des rendements s'échelonnant de 84 à 91 °/₀ .

Une partie seulement de l'acide palmitique a été purifiée (soit 493 mg : 18,5 °/₀ en poids) selon le diagramme suivant :



Le rendement radiochimique global de la purification est de 68 °/₀ .

3.3 - Essai actif

Le carbonate de baryum ^{14}C (origine : Atomic Energy of Canada) a une activité spécifique mesurée par spectrométrie de masse (C.E.N.S. Département des Radioéléments) de 58, 1 mCi/mM, qui correspond à un enrichissement isotopique de 93, 5 °/₀ .

A partir de 320, 6 mg de $Ba^{14}CO_3$ (93, 50 mCi) on obtient par la méthode classique : 184 mg de $I^{14}CH_3$ (1, 28 mM et 74, 31 mCi).

L'amidure de sodium est préparé à partir de 65, 5 mg (2, 84 mAt-g) de sodium et 4, 5 mg de nitrate ferrique. L'amide 20 (684, 5 mg soit 2, 58 mM)

est introduit dans 50 cm^3 de THF. Après métallation, l'iodure de méthyle est transféré et 5 cm^3 de HMPT sont introduits goutte à goutte en 2 heures.

Après réaction l'amide est extrait selon la méthode habituelle. On trouve 1,8 mCi dans les eaux de lavage de la solution éthérée qui compte 62,60 mCi.

La consommation d'hydrogène est de 135 cm^3 (théorie : 115 cm^3). Après filtration sur poudre de cellulose on obtient une solution alcoolique comptant 62,40 mCi.

L'hydrolyse est réalisée dans la potasse alcoolique (50 cm^3 d'éthanol, 20 cm^3 d'eau et 5 g de potasse, 22 heures à reflux). Après extraction, on obtient 60,24 mCi d'acide palmitique pour un poids brut de 623 mg.

Les différentes purifications, réalisées dans les mêmes conditions que pour l'essai traceur, ont lieu selon les schémas suivants :

Mélange des acides C-15/C-16 (623 mg/60,24 mCi)

→ Fraction 1 (236 mg/49,3 mCi)

→ Fraction 2 (350 mg/8,9 mCi)

La fraction 1 contient 8 °/₀ en poids d'impureté inactive.

La fraction 2 contient 11 °/₀ en poids d'acide palmitique.

Le rendement de la première purification est de 96,5 °/₀ en activité et de 94 °/₀ en poids.

Fraction 2 → Fraction 3 (248 mg/0,82 mCi)

Fraction 2 → Fraction 4 (49 mg/6,13 mCi)

La fraction 4 contient 55 °/$_{o}$ d'acide palmitique en poids.

Fractions 1 + 4 (285 mg/55,44 mCi) ⟶ Fraction 5 (252 mg/41,5 mCi)

Au cours de la troisième purification, nous avons constaté des pertes de produit dans l'injecteur : après refroidissement, celui-ci est démonté et soigneusement lavé à l'éther. Des traces de produits pyrolysés n'ont pu être dissoutes.

Fraction 5 (252 mg/41,5 mCi) ⟶ Fraction 6 (204 mg/35,5 mCi) ⟶ Fraction 8 (178 mg/32,0 mCi)

La fraction 8 est passée sur colonne de silicagel (activité : 4, 20 °/$_{o}$ d'eau), solvant : n-hexane-éther-acide acétique (80 / 20 / 1) :

Fractions	Volume d'éluant (ml)	Activité (mCi)
1	30	0
2	30	0
3	30	0
4	10	0,72
5	250	29,10
6	500	0

4 - Synthèses du N-N diméthyl-heptadécyne-16 amide (30)

4.1 - Premier essai (Acide heptadécyne-16 oïque : 29)

La matière première est l'acide bromo-15 pentadécanoïque (FIRMENICH) :

- Analyse $C_{15} H_{29} Br O_2$: Calc. °/₀ : Br 24,87
Trouvé °/₀ : 23,42

Un ballon de 3 litres à 5 tubulures comporte : un réfrigérant à carboglace, une ampoule à brome, un agitateur en verre à joint de mercure, une arrivée d'azote et un tube plongeur relié à une bouteille d'acétylène. L'acétylène barbote successivement dans 250 cm^3 d'une solution à 20 °/₀ $CuSO_4$, dans 220 cm^3 de mélange sulfochromique (10 g $K_2Cr_2O_4$ et 10 cm^3 d'eau dans 100 cm^3 H_2SO_4 concentré), 2 fois 250 cm^3 H_2SO_4 concentré, une soupape à mercure est prévue avant le tube plongeur. Le ballon est purgé pendant 2 heures par un courant d'azote sec, puis on condense 750 cm^3 de NH_3, on introduit 1,05 g de lithium et 200 mg de nitrate ferrique. Après disparition de la couleur bleue du lithium en solution on fait un barbotage d'acétylène pendant 1 heure. 10 g de 28 sont introduits par l'ampoule à brome dans 100 cm^3 de THF et 100 cm^3 de HMPT, anhydres et fraîchement distillés. La réaction se poursuit 2 heures à froid puis la nuit à température ambiante. Après acidification par HCl 6N et extraction à l'éther, on récupère 8,125 g de produits bruts.

En CPV sur FFAP (235°) les deux impuretés ont les temps de rétention relatifs suivants :

Impureté 1 : 0,07 (10 °/₀)
Impureté 2 : 0,32 (15 °/₀)
29 : 1,00 (70 °/₀)

Dosage de l'acidité libre :

Poids de produit brut	ml NaOH N/10	Acidité exprimée en poids de 29	°/₀
260 mg	8,80	234	90
238 mg	7,95	212	89,3
310 mg	10,30	274	88,6

Une petite fraction du produit brut, 380 mg, est hydrogénée dans 20 cm^3 d'acétate d'éthyle (pression atmosphérique, température ambiante et PtO_2 Adams comme catalyseur) : consommation d'H_2 : 42 cm^3 (théorie : 64 cm^3), temps de rétention relatifs des impuretés 0,15 et 0,55 , acide margarique identifié à un témoin : 1,00.

Le produit brut est extrait en milieu alcalin (150 cm^3 d'éther, 50 cm^3 KOH N et 10 cm^3 d'éthanol). La phase aqueuse est acidifiée par HCl 2N et après extraction à l'éther on récupère 6,68 g de produits.

4.2 - Deuxième essai

20 g de 28 sont mis à reflux 3 heures avec 100 cm^3 de $SOCl_2$ fraîchement purifié. Le chlorure de thionyle en excès est chassé sous vide. On distille 200 cm^3 de benzène anhydre et après refroidissement on reprend par 200 cm^3 d'éther anhydre. Le barbotage de diméthylamine est arrêté quand la solution devient basique. La solution éthérée est lavée à l'eau, par H_2SO_4 N, bicarbonate 5 °/₀, eau. Après séchage sur Na_2SO_4, filtration et décoloration sur charbon on obtient 18,8 g d'un solide blanc. Après 4 recristallisations dans l'éther, on obtient 15,2 g (70 °/₀) d'un produit à point de fusion constant (75-76°).

- Analyse $C_{17}H_{34}BrNO$:

Calculé °/₀	:	C 58,61	H 9,84	Br 22,94	N 4,02
Trouvé °/₀	:	58,73	10,06	21,44	4,18

L'écart dans l'analyse élémentaire du brome (6,5 °/₀) est à rapprocher de celui observé sur l'acide commercial (5,5 °/₀).

Dans un ballon tricol de 3 litres, muni d'un réfrigérant à carboglace, on prépare $LiNH_2$ à partir de 0,91 g (130 mM) de lithium et 200 mg de nitrate ferrique dans 600 cm^3 d'ammoniac. Après disparition de la couleur bleue, on fait barboter l'acétylène jusqu'à noircissement de la solution (environ 1 heure). 14,8 g de $\underline{\underline{32}}$, dissous dans 200 cm^3 d'un mélange THF/HMPT 1 / 1), sont introduits en 30 minutes et l'ampoule à brome est rincée avec 50 cm^3 du même solvant. Le reflux d'ammoniac est maintenu 2 h 30 et la réaction se poursuit une nuit. Le THF est évaporé sous vide partiel et on reprend par 4 fois 500 cm^3 d'éther. Chaque fraction éthérée est lavée 3 fois par 75 cm^3 d'eau, les fractions sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4. On recueille 12,9 g de produits bruts qui sont recristallisés 2 fois dans l'éther de pétrole : on obtient 10,3 g de produits blancs cristallisés (mélange 50 / 50 de $\underline{\underline{30}}$ et $\underline{\underline{33}}$).

4.3 - Synthèse définitive de $\underline{\underline{30}}$

A 125 cm^3 de $SOCl_2$ fraîchement distillé on ajoute 100 g de $\underline{\underline{28}}$ (0,31 M) et on porte 3 heures à reflux. Le chlorure de thionyle est chassé sous vide partiel et les dernières traces entraînées par distillation de 350 cm^3 de benzène. On reprend par 350 cm^3 d'éther anhydre et on effectue un bulle à bulle de diméthylamine jusqu'à basicité de la solution. Celle-ci est acidifiée par HCl 6N et on étend la solution éthérée à 2 litres en raison de la faible solubilité de l'amide bromé dans l'éther. Après extraction et lavage de la solution éthérée, $\underline{\underline{32}}$ est recristallisé 2 fois dans 1,2 litre

d'éther à 0°C. On recueille 93,2 g d'un produit blanc, séché au dessicateur et de point de fusion : 75-76°C (rendement : 86 °/₀).

- Analyse $C_{17}H_{34}BrNO$	: Calculé °/₀	: C	58,61	H	9,84	Br 22,94
	Trouvé °/₀	:	57,70		9,86	21,65

La condensation de $\underline{\underline{32}}$ a lieu comme dans l'essai précédent : 6 g de lithium et 200 mg de nitrate ferrique dans 1,5 litre de NH_3 liquide donnent l'amidure de lithium. Le bulle à bulle d'acétylène dure jusqu'à obtention d'une coloration noire persistante et 30 minutes de plus. 93 g d'amide bromé dans 450 cm^3 de THF à 8 °/₀ de HMPT sont introduits en 1 heure et l'ammoniac s'évapore pendant la nuit. Après hydrolyse de l'excès d'acétylure de lithium, évaporation du THF le produit est repris par 2 litres d'éther et cette solution est lavée à l'eau, HCl N, bicarbonate et eau. On recueille 66 g d'un produit très fortement coloré (marron foncé). Le passage en CPV (Carbowax 20 000, 240°) montre l'existence de 5 à 8 °/₀ d'une impureté principale (temps de rétention relatif : 2,78). Des essais de recristallisation dans l'acétone ont permis d'isoler 3,5 g d'une impureté qui est à son tour recristallisée dans un mélange acétone, benzène (1 / 1) jusqu'à point de fusion constant : 103-104°. Le produit apparaît propre en CPV analytique. Le point de fusion des amides primaires à condensation en carbone voisine vont de 100 à 110°.

- Analyse de l'impureté	: Trouvé °/₀	: C	76,52	H	11,85	N 5,40
$C_{17}H_{31}NO$	Calculé °/₀	:	76,92		11,77	5,30

Spectre infra-rouge, nous avons parmi les bandes les plus caractéristiques :

- Bande à 3 350 cm^{-1}
- Bandes à 3 270 et 3 180 cm^{1}

- ν_{CH_2} à 2 920 cm^{-1} et 2 845 cm^{-1}
- $\nu_{C \equiv C}$ à 2 120 cm^{-1}
- ν_{CO} à 1 645 cm^{-1}
- $\delta_{S\,(CH_2)}$ à 1 470 cm^{-1}

On constate bien l'existence d'une triple liaison terminale, l'apparition d'une bande large à 3 350 cm^{-1} et la disparition de la bande 1 260-1 270 cm^{-1} (ν_{C-N}) confirment bien l'existence d'une fonction amide primaire.

- Essais de purification du produit brut par chromatographie sur colonne

a) Chromatographie d'adsorption

130 g de silicagel, activité 1 (3,46 g de produit) :

Eluant	Volume (cm^3)	Poids (g)
Ether de pétrole	750	0,07
Benzène	500	0,57
	250	0,04
Ether	50	0,05
	750	2,26
	250	0,07
Alcool	250	0,29
		3,35

On récupère 97 °/₀ en poids total mais seulement 66 °/₀ du poids du produit sont élués à l'éther.

b) Chromatographie de partage

190 g de silicagel activité 4 (20 °/₀ d'eau), 3,65 g de produits, solvant : éther-benzène (20 / 80).

On fait des fractions de 25 cm^3, l'élution nécessite 600 cm^3 de solvant :

Fractions	Volume (cm^3)	Poids (g)
1 à 3	75	0,63
4 à 15	300	2,48
16 à 23	200	0,13
24 à 27	100	0,01
		3,25

On récupère en poids total : 92 °/₀ de produit mais seulement 70 °/₀ dans la fraction de 300 cm^3.

c) Chromatographie sur colonne de Séphadex (140 g), éluant : benzène

Cet essai est réalisé à l'aide d'un séparateur de fractions : le débit est réglé pour avoir un volume de 3 cm^3 par tube (en une demi-heure). L'élution du produit commence à partir de 90 cm^3 de solvant et se termine à 130 cm^3. Les fractions les plus concentrées contiennent 90 mg de produit par cm^3. On recueille 3,10 g de produit à partir de 3,41 g au départ, mais le produit est très faiblement décoloré et on retrouve les impuretés précédentes.

- Distillations de 30

Le produit est distillé dans un appareil dont le réfrigérant est alimenté en eau réchauffée à 70°. $Eb_{0,08}$ = 158-160°. Trois distillations sont nécessaires pour éliminer les impuretés de temps de rétention relatif 0,38 et 1,28 (1 et 3 °/₀ respectivement, CPV sur Carbowax 20 000, 250°). On recueille 39,5 g de produit blanc cristallisé (F : 59-59,5°).

- Analyse $C_{19}H_{35}NO$:	Calculé °/₀ :	C	77,75	H	12,02	N 4,77
	Trouvé °/₀ :		77,50		12,07	4,50

5 - Synthèse de l'acide stéarique ^{14}C-18

5.1 - Essai à blanc

Selon le processus expérimental précédemment décrit, à partir de 1,627 g d'amide 30 (5,5 mM) et de 2,76 mM de ICH_3, on récupère 1,732 g de produits bruts : dont 69,6 °/₀ de N-N diméthyloctadécyne-16 amide.

5.2 - Premier essai traceur

A partir de 1,005 g de $Ba^{14}CO_3$ d'activité spécifique 0,98 mCi/mM (5 mCi), on obtient 345 mg de $I^{14}CH_3$ (2,31 mM et 2,26 mCi).

L'amidure est préparé à partir de 106 mg de sodium (4,6 mAt-g) et 4 mg de nitrate ferrique dans 75 cm^3 d'ammoniac. 1,464 g de 30 dissous dans 40 cm^3 de THF sont introduits. Après transfert de l'iodure, le HMPT (2 cm^3) est ajouté par l'ampoule à brome. La réaction est laissée 65 heures, les volatils sont piégés dans une solution alcoolique de diméthylaniline : on compte 0,58 mCi. Après évaporation du THF, la solution éthérée est lavée et compte 1,08 mCi (0,25 mCi dans les eaux de lavage rassemblées).

Après hydrogénation et filtration de la solution alcoolique, l'hydrolyse s'effectue à reflux dans la potasse alcoolique (55 cm^3 d'éthanol, 20 cm^3 d'eau et 6,3 g KOH). Après acidification par HCl 2N et extraction après évaporation de l'alcool, on recueille 0,97 mCi de produits pour un poids de 1,226 g (l'acide stéarique est à ce stade radiochimiquement pur).

5.3 - Deuxième essai traceur

1,005 g de $Ba^{14}CO_3$ (activité spécifique : 0,98 mCi/mM, soit 5,0 mCi) donnent 437 mg de $I^{14}CH_3$ (3,02 mCi).

Amidure de sodium : 143 mg de sodium (6,22 mAt-g) et 4,5 mg de nitrate ferrique dans 85 cm^3 d'ammoniac.

Métallation : 6,11 mM (1,792 g) de $\underline{\underline{30}}$ dans 55 cm^3 de THF.

Méthylation : transfert de l'iodure et introduction de 3 cm^3 de HMPT en 2 heures, 60 heures sous agitation.

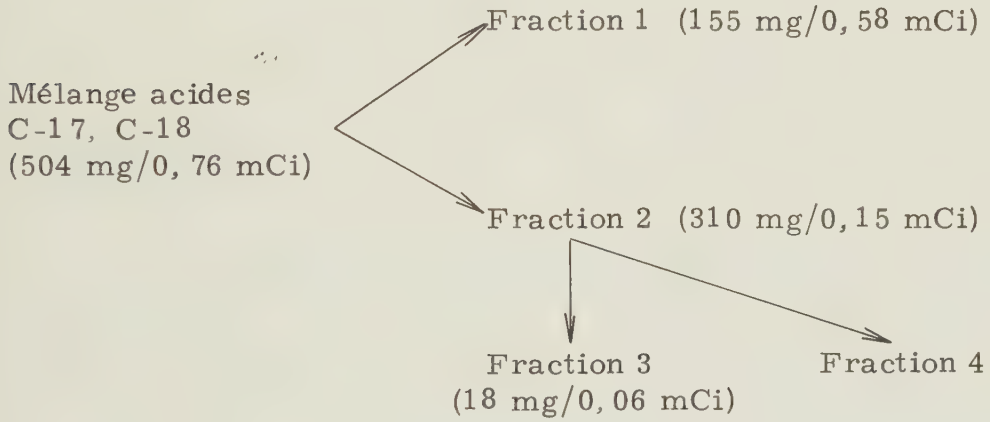
On retrouve 0,15 mCi dans la fraction transférable. Après extraction et lavage (0,06 mCi dans les eaux de lavage), on recueille 2,85 mCi de produits bruts (1,899 g). L'analyse en CPV montre deux petites impuretés radiochimiques sortant avant $\underline{\underline{35}}$ et représentant chacune environ 0,5 à 1,5 °/$_o$ de l'activité (temps de rétention relatifs : 0,50 et 0,73 pour $\underline{\underline{35}}$: 1,00). Le temps de rétention relatif de $\underline{\underline{35}}$ par rapport à $\underline{\underline{30}}$ est de 1,42.

Hydrogénation sur PtO_2 Adams dans l'alcool : on constate une consommation de 290 cm^3 de H_2 (théorie : 274 ml).

Hydrolyse : dans 55 cm^3 d'éthanol, 20 cm^3 d'eau et 6 g KOH, une nuit à reflux.

On recueille après extraction, séchage et évaporation du solvant : 1,630 g de produits bruts (2,46 mCi).

La purification est effectuée en CPV préparative dans les mêmes conditions que pour l'acide palmitique et sur une partie seulement de l'acide selon le diagramme suivant :



Fractions 1 + 3 (173 mg/0,64 mCi) ⟶ Fraction 5 (152 mg/0,516 mCi)

On peut déceler environ 2 °/₀ d'acide margarique dans l'acide stéarique (fraction 5). Le rendement radiochimique correspondant est de : 55,2 °/₀ et le rendement chimique global est de : 56,2 °/₀ par rapport à $I^{14}CH_3$.

CHAPITRE III

ESSAIS DE SYNTHESE DE L'ACIDE LINOLEIQUE ^{14}C-18

- Introduction

La synthèse des acides gras éthyléniques ou polyéthyléniques, marqués dans la chaîne carbonée au carbone 14 a été nettement moins étudiée que celle des acides gras saturés. Le plus souvent, le marquage est réalisé dans le groupement carboxyle et lorsqu'il est plus sélectif (c'est-à-dire sur un atome de carbone déterminé dans la chaîne), l'acide étudié est le plus souvent monoinsaturé. Nous avons essayé dans cette seconde partie de mettre au point une méthode de synthèse de l'acide cis-9, cis-12 octadécadiénoïque (acide linoléïque : $\underline{\underline{36}}$) marqué dans le groupement méthyle. Nous verrons successivement les synthèses les plus caractéristiques des acides gras insaturés marqués au ^{14}C, les synthèses de l'acide linoléïque inactif puis la méthode de synthèse que nous avons retenue et enfin les différents essais réalisés.

A. BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE DE LA SYNTHESE DES ACIDES GRAS INSATURES ^{14}C

La première synthèse d'un acide gras éthylénique marqué au carbone 14 est celle de l'acide cis-9 octadécènoïque ^{14}C-1 (acide oléïque) rapportée par BERGSTROM et coll. / 44 / en 1952. Les auteurs obtiennent le bromo-1 heptadécanediol-8, 9 à partir de l'acide dihydroxy-9, 10 stéarique, la condensation avec $K^{14}CN$ et l'hydrolyse du nitrile conduisent à l'acide dihydroxy-9, 10 stéarique ^{14}C-1 lequel peut être transformé en acide oléïque : le rendement par rapport au cyanure est de 47 °/₀ .

D'autres acides monoéthyléniques ^{14}C-1 ont pu être préparés : par exemple KNIPPRATH / 45 / a pu synthétiser l'acide hexadécène-15 oïque ^{14}C-1 avec de bons rendements.

L'acide linoléïque ^{14}C-1 a été préparé en 1954 par HOWTON et coll. / 46 / : l'acide linoléïque conduit par perbromuration à l'acide tétrabromo-9, 10, 12, 13 stéarique dont le sel d'argent par la réaction de Hunsdiecker donne le pentabromo-1, 8, 9, 11, 12 pentadécane. Celui-ci donne par débromuration le bromo-1 heptadécadiène cis-8, cis-11 dont le magnésien condensé avec $^{14}CO_2$ donne $\underline{\underline{36}}$, ^{14}C-1 avec un rendement global de 29 °/₀ par rapport au carbonate de baryum ^{14}C.

Les mêmes auteurs / 47 / ont également préparé les acides linoléniques α et γ (acides octadécatriène cis-9, cis-12, cis-15 (et cis-6, cis-9, cis-12) oïques) par une méthode équivalente dont les intermédiaires sont l'acide hexabromostéarique, l'hexabromostéarate d'argent, l'hepta-bromoheptadécane, le bromo-1 heptadécatriène qui, par condensation de son magnésien avec $^{14}CO_2$ donne l'acide cherché. Les rendements sont légèrement inférieurs à ceux de la synthèse précédente. Ces acides ont

pu servir à l'étude de l'interconversion des acides gras polyinsaturés in-vivo (MEAD et HOWTON / 48 /).

On connaît d'autres synthèses, assez nombreuses d'acides (cis-)-polyéthyléniques ^{14}C-1 : notamment les travaux de STOFFEL / 49, 50 / qui a pu préparer par exemple l'acide octadécatriène cis-7, cis-9, cis-12 oïque ^{14}C-1 / 51 /. MARCEL et HOFFMAN / 52 / proposent une synthèse à partir d'acides inactifs : après réduction de la fonction acide en alcool, on obtient le méthyl-sulfonate qui est condensé avec $K^{14}CN$ pour donner un nitrile dont l'hydrolyse conduit à l'acide cherché.

Les synthèses d'acides marqués dans le carboxyle reprennent bien évidemment les deux principales méthodes qui avaient été largement employées dans les synthèses d'acides saturés (carbonatation d'un magnésien ou condensation avec un cyanure), les principales difficultés de synthèse portent sur du matériel inactif et avant les stades actifs.

L'introduction du ^{14}C dans la chaîne est beaucoup moins simple et donne lieu à des synthèses nettement plus originales, elle a pu être réalisée selon la méthode d'AHMAD et STRONG, à partir des dérivés métalliques des alcynes vrais dans l'ammoniac liquide / 53 /.

La première synthèse de ce type est, à notre connaissance, celle de KLENK et PFLUEGER concernant l'acide octadécène, cis-9 oïque ^{14}C-8 / 54 /. La méthode décrite est la suivante :

$$HO\text{-}(CH_2)_6\text{-}OH \longrightarrow Cl\text{-}(CH_2)_6\text{-}OH \xrightarrow{Na^{14}CN} N^{14}C\text{-}(CH_2)_6\text{-}OH$$

$$Cl\text{-}(CH_2)_6\text{-}^{14}CN \longrightarrow Cl\text{-}(CH_2)_6\text{-}^{14}COOCH_3 \longrightarrow Cl\text{-}(CH_2)_6\text{-}^{14}CH_2OH \longrightarrow$$

$$Cl\text{-}(CH_2)_6\text{-}^{14}CH_2Br$$

Le dérivé chloro-bromé est condensé avec un alcynure de lithium obtenu à partir du décyne-1 et de $LiNH_2$ pour donner le chloro-1 heptadécyne-8 ^{14}C-7 :

$$CH_3-(CH_2)_7-C\equiv C-{}^{14}CH_2-(CH_2)_6-Cl \xrightarrow{NaCN} CH_3-(CH_2)_7-C\equiv C-{}^{14}CH_2-(CH_2)_6\,CN$$

$$CH_3-(CH_2)_7-C\equiv C-{}^{14}CH_2-(CH_2)_6-COOC_2H_5 \rightarrow CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-{}^{14}CH_2-(CH_2)_6-COOC_2H_5$$

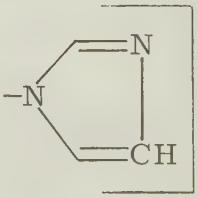
L'hydrolyse de l'ester éthylique conduit à l'acide cherché. La synthèse comporte 10 stades actifs. Le rendement radioactif global est de l'ordre de 20 °/₀ . Les auteurs travaillent avec de faibles activités spécifiques (0,1 mCi/mM), mais sur des quantités relativement importantes de produit (20 mM de cyanure au départ).

Les autres synthèses d'acides marqués dans la chaîne et portées à notre connaissance , sont plus récentes : PICHAT, GUERMONT et LEVRON / 55 / préparent les acides oléïque et palmitoléïque marqués sur la double liaison (^{14}C-10) et l'acide oléïque ω-^{14}C / 12a /, ainsi que l'acide érucique ^{14}C-14 / 12b /.

a) A partir des acides heptanoïque ^{14}C-1 et nonanoïque ^{14}C-1 obtenus par carbonatation du magnésien adéquat, on aura la suite de réactions suivantes (où R : C_6H_{13} ou C_8H_{17}) :

$$R-{}^{14}COOH + Im-CO-Im \rightarrow CO_2 + ImH + R-{}^{14}CO-Im$$

puis $$R-{}^{14}CO-Im \xrightarrow{LiAlH_4} R-{}^{14}CHO$$

avec Im = 

La réduction des acides en aldéhydes est réalisée selon la méthode de STAAB et BRAUNLING : réduction d'un N-acylimidazole par $LiAlH_4$, obtenu par condensation de l'acide et du carbonylbisimidazole.

La seconde étape utilisant la réaction de WITTIG, améliorée par BERGELSON / 138 / nécessite l'action de l' (ω-carbométhoxyoctylidène)-triphénylphosphorane dans le diméthylformamide :

$$I\text{-}CH_2\text{-}(CH_2)_7\text{-}COOCH_3 \xrightarrow{(C_6H_5)_3P} \boxed{(C_6H_5)_3P\text{-}CH_2\text{-}(CH_2)_7\text{-}COOCH_3}\ I$$

$$\xrightarrow{NaOCH_3} (C_6H_5)_3\text{-}P = CH\text{-}(CH_2)_7\text{-}COOCH_3 \xrightarrow{R\text{-}^{14}CHO}$$

$$R\text{-}^{14}CH = CH\text{-}(CH_2)_7\text{-}COOCH_3 \xrightarrow{KOH} R\text{-}^{14}CH = CH\text{-}(CH_2)_7\text{-}COOH$$

La séparation des isomères a pu être réalisée sur colonne de silicagel imprégné de nitrate d'argent, au stade de l'ester méthylique. Les rendements radioactifs, calculés à partir des acides de départ sont respectivement de 16 °/₀ et de 20 °/₀ pour les acides oléïque ^{14}C-10 et palmitoléïque ^{14}C-10.

b) La seule synthèse, à notre connaissance, d'un acide gras éthylénique marqué dans le groupement méthyle a pu être réalisée de la façon suivante :

L'iodure de méthyle ^{14}C est condensé sur un excès du dérivé lithié de l' (heptyne-6 yl)-2 dioxolanne-1, 3 dans un solvant C_6H_6-HMPT à 25 °/₀ de ce dernier :

$$HC \equiv C\text{-}(CH_2)_5\text{-}CH_2I \xrightarrow[HCl]{Me_2NO} HC \equiv C\text{-}(CH_2)_5\text{-}CHO$$

$$\xrightarrow[CH_3C_6H_4SO_3H]{(CH_2OH)_2} HC \equiv C\text{-}(CH_2)_5\text{-}CH\begin{cases}O\text{—}CH_2\\O\text{—}CH_2\end{cases} \xrightarrow[2/\ I\ ^{14}CH_3]{1/\ HMPT\text{-}C_6H_6\text{-}Li}$$

$$^{14}CH_3\text{-}C \equiv C\text{-}(CH_2)_5\text{-}CH\begin{cases}O\text{—}CH_2\\O\text{—}CH_2\end{cases} \xrightarrow{H_2} {}^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_7\text{-}CH\begin{cases}O\text{—}CH_2\\O\text{—}CH_2\end{cases}$$

Le nonanal ^{14}C-9 est ensuite condensé sur l'ω-carbométhoxy-octylidènetriphosphorane comme précédemment, dans le diméthylformamide :

$$^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_7\text{-}CHO \xrightarrow[DMF]{(C_6H_5)_3P = CH\text{-}(CH_2)_7\text{-}COOCH_3} {}^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_7\text{-}CH =$$

$$CH\text{-}(CH_2)_7\text{-}COOCH_3$$

L'acide oléïque ^{14}C-18 est obtenu après saponification de l'ester méthylique avec un rendement radiochimique global de 20 °/₀ par rapport à l'iodure de méthyle.

La bibliographie précédente montre bien que les problèmes de l'introduction du ^{14}C dans la chaîne sont parfois délicats à résoudre.

Nous signalerons enfin que les acides oléïque, linoléïque et linolénique, ont pu être obtenus uniformément marqués par voie biologique par MANGOLD et SCHLENK / 56 / à partir de $^{14}CO_2$ avec Chlorella pyrenoidosa, les mêmes acides ayant été marqués sur les carbones de rang impair, également par voie biologique par BERNHARD et coll. / 57 / à partir d'acétate de sodium ^{14}C-1 avec Phycomyces blakesleeanus.

B. LES SYNTHESES CLASSIQUES DE L'ACIDE LINOLEIQUE

Un certain nombre de synthèses de l'acide linoléïque (octadécadiène-cis-9, cis-12 oïque : 36) ont été décrites depuis 1950. La relative importance qu'on a cru devoir accorder à cet acide dans la littérature se justifie par le rôle qu'il tient en biologie et qui est connu depuis longtemps. On sait par exemple que l'absence d'acides gras polyinsaturés dans l'alimentation lipidique provoque des troubles graves dans l'organisme, notamment au cours de la croissance et corrélativement un déséquilibre du rapport entre les acides polyinsaturés et les acides saturés provoque une augmentation du taux des esters glycériques formés à partir de ces derniers avec des dépôts graisseux anormaux en certains points de l'organisme.

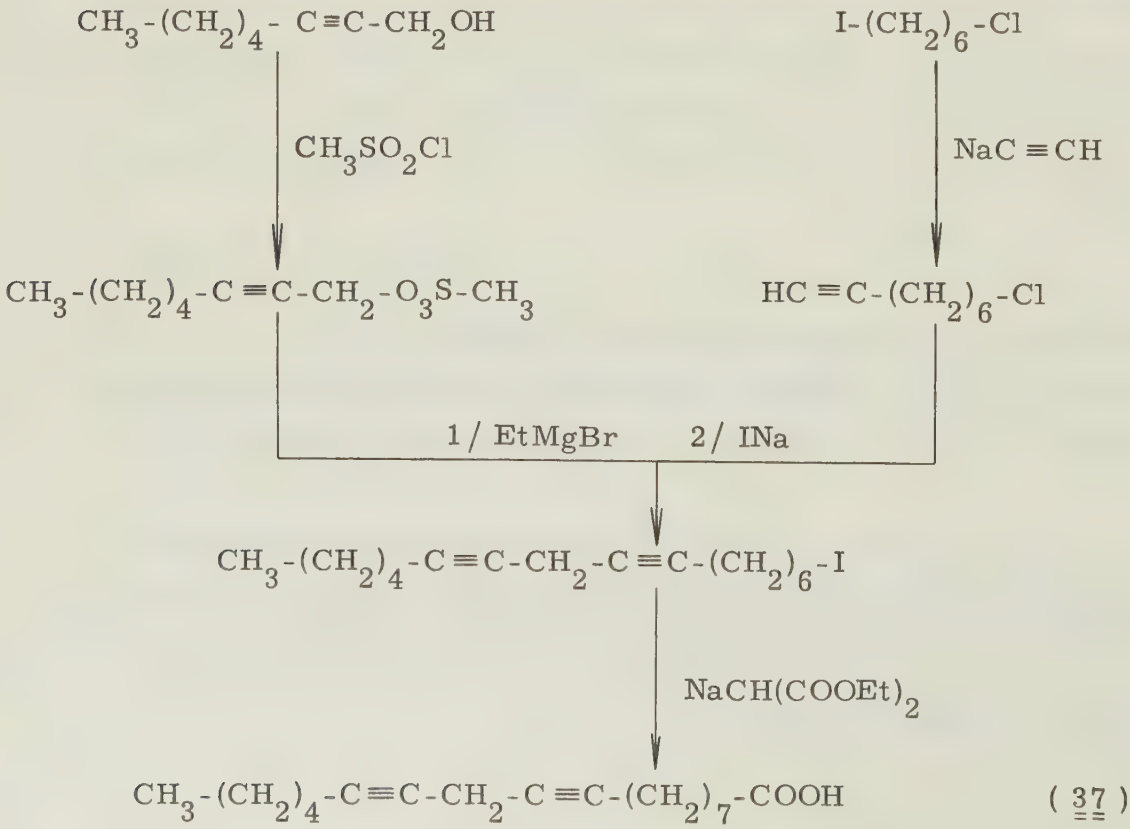
L'acide linoléïque (comme l'acide linolénique) sont considérés comme des facteurs de nutrition essentiels puisqu'à la différence des acides gras saturés ou de l'acide oléïque, l'organisme ne peut en faire la synthèse (la dénomination de vitamine F avait été proposée pour ces acides).

Enfin, il a été constaté que les effets biologiques des acides gras polyinsaturés sont en relation étroite avec leur structure stéréochimique et on ne connaît à l'heure actuelle que l'action physiologique de la forme naturelle (configuration cis).

La plupart des synthèses que nous avons retenues passent par un intermédiaire acétylénique (qui contient le groupement β-diyne : $-C\equiv C-CH_2-C\equiv C-$) et dont la semi-hydrogénation stéréospécifique conduit à l'acide linoléïque. La semi-hydrogénation d'un acide acétylénique a été utilisée la première fois pour la synthèse d'acides gras monoéthyléniques par TAYLOR et STRONG / 17 / en 1950.

1 - Synthèse proposée par RAPHAEL et SONDHEIMER / 59 /

La condensation de l'organomagnésien du chloro-8 octyne-1 sur le méthane-sulfonate de l'octyne-2 yle conduit au chloro-1 hexadécadiyne-7,10 puis à l'iodure correspondant. Après condensation sur le malonate d'éthyle sodé, hydrolyse et décarboxylation, on obtient l'acide octadécadiyne-9,12 oïque. Le dérivé diacétylénique est hydrogéné dans l'acétate d'éthyle (catalyseur : Palladium sur carbonate de calcium). L'ensemble de la synthèse est résumé dans le schéma suivant :



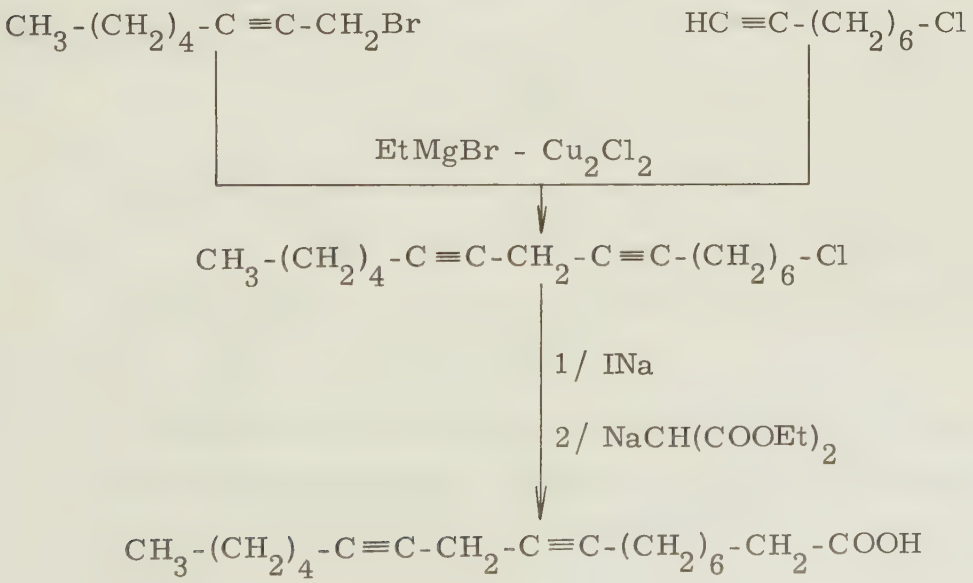
(37)

Les auteurs utilisent un méthane-sulfonate puisque la condensation d'un organomagnésien acétylénique avec un bromure de propargyle substitué était réputée impossible selon STRONG / 17 / et d'autres / 69 , 61 /.

On remarquera que le composé intermédiaire qui contient le groupement méthyle est l'octyne-2 ol-1 ($\underline{\underline{38}}$). Enfin, les produits n'ont pas été isolés ni purifiés : le rendement global de la réaction par rapport à $\underline{\underline{38}}$ serait de 60-65 °/₀. L'acide linoléïque a été identifié par son dérivé tétrabromé et par hydrogénation totale en acide stéarique.

2 - Synthèse proposée par GENSLER et THOMAS / 62 /

Elle est inspirée de la synthèse précédente : le bromo-1 octyne-2 ($\underline{\underline{39}}$) remplace le méthanesulfonate d'octyne-2 yle et la condensation avec le magnésien acétylénique est catalysée par le chlorure cuivreux comme la condensation du bromure d'allyle sur différents magnésiens acétyléniques / 63 /.

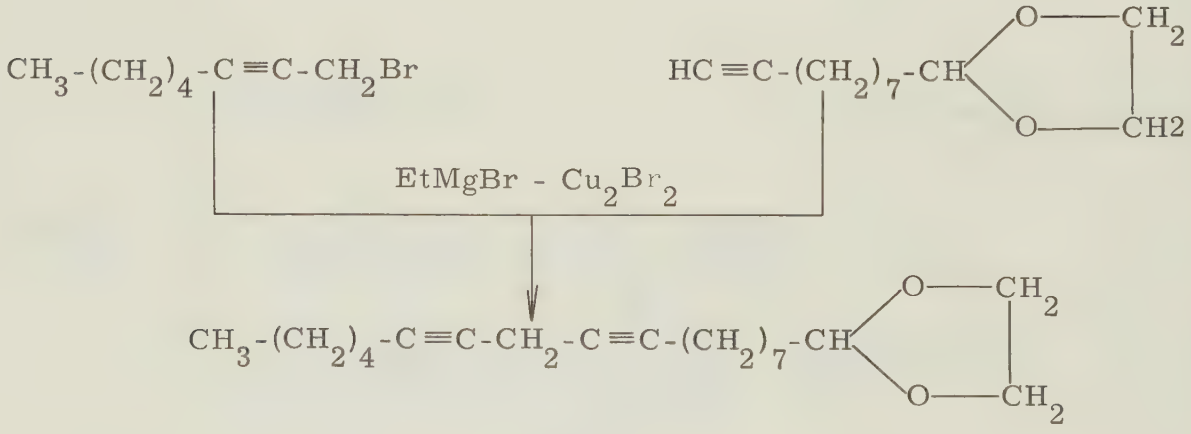


L'acide diynoïque est ensuite hydrogéné dans l'éthanol en présence de palladium sur carbonate de strontium et l'acide linoléïque est isolé sous forme de dérivé tétrabromé.

La condensation de $\underline{\underline{39}}$ avec le magnésien du chloro-8 octyne-1 s'effectue avec un rendement de 72,5 °/₀, mais la condensation du dérivé iodé avec le malonate d'éthyle sodé provoque une baisse considérable de rendement : en définitive le rendement en acide linoléïque varie selon les essais de 5 à 10 °/₀ par rapport à $\underline{\underline{39}}$.

3 - Synthèse proposée par WALBORSKY, DAVIS et HOWTON / 64 /

Les auteurs utilisent encore la condensation d'un bromure propargylique avec un magnésien acétylénique obtenu par échange : la réaction a lieu dans le THF en présence de bromure cuivreux et le rendement de la condensation est de 53 °/₀, calculée sur le (nonyne-8' yl)-2 dioxolane-1,3 :



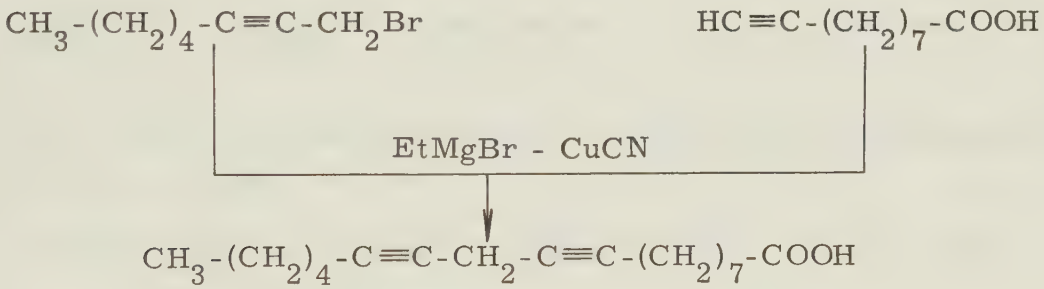
Le produit de la condensation est transformé en aldéhyde par le périodate de potassium en milieu sulfurique, l'oxydation ultérieure de cet aldéhyde par l'oxyde d'argent conduit à $\underline{\underline{37}}$ qui est semi-hydrogéné

dans l'éthanol en présence de nickel Raney en arrêtant la réaction après absorption de la quantité théorique d'hydrogène. L'acide est identifié par l'intermédiaire de son dérivé tétrabromé.

Le rendement global en acide linoléïque est de l'ordre de 30 à 35 °/₀ par rapport au (nonyne-8'yl)-2 dioxolane-1, 3.

4 - Synthèse proposée par OSBOND, PHILPOTT et WICKENS / 65 /

Cette synthèse, plus récente, utilise un schéma légèrement différent : en effet, les auteurs condensent directement le bromo-1 octyne-2 sur le dérivé magnésien de l'acide décyne-9 oïque (40) en solution dans le THF et en présence d'un sel cuivreux comme catalyseur. L'acide diynoïque obtenu est semi-hydrogéné en présence de catalyseur de LINDLAR. L'analyse de l'acide linoléïque obtenu est menée sur l'ester méthylique : le produit n'a pas été purifié : il contient 85 °/₀ d'acide linoléïque cis-cis, exempt d'isomère trans ou de forme diénique conjuguée.



Le rendement global de la réaction en acide linoléïque, évalué par rapport à 39 est de l'ordre de 25 à 30 °/₀ .

5 - Synthèse proposée par AMES et ISLIP / 39, 66 /

Les auteurs préparent les N-N diméthylamides d'acides acétyléniques en condensant un diméthylamide ω-acétylénique sur un halogénure d'alcoyle (ou un ω-bromo-diméthylamide sur un alcoylacétylène) en présence d'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide.

Dans le cas particulier de l'acide linoléïque, on passe par un énynamide selon le schéma suivant :

trans $CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2Br$ + $HC\equiv C-(CH_2)_7-CO-N-(CH_3)_2$ (41)

$NaNH_2 - NH_3$

trans $CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_7-CO-N(CH_3)_2$

$C_6H_4CO_3H$, HCOOH

érythro $CH_3-(CH_2)_4-(CHOH)_2-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_7-CO-N(CH_3)_2$

érythro $CH_3-(CH_2)_4-(CHOH)_2-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_7-COOH$

érythro-cis $CH_3-(CH_2)_4-(CHOH)_2-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$

thréo-thréo $CH_3-(CH_2)_4-(CHBr)_2-CH_2-(CHBr)_2-(CH_2)_7-COOH$

$CH_3-(CH_2)_4-(CHBr)_2-CH_2-(CHBr)_2-(CH_2)_7-COOC_2H_5$

$CH_3-(CH_2)_4-(CH=CH-CH_2)_2-(CH_2)_6-COOC_2H_5$

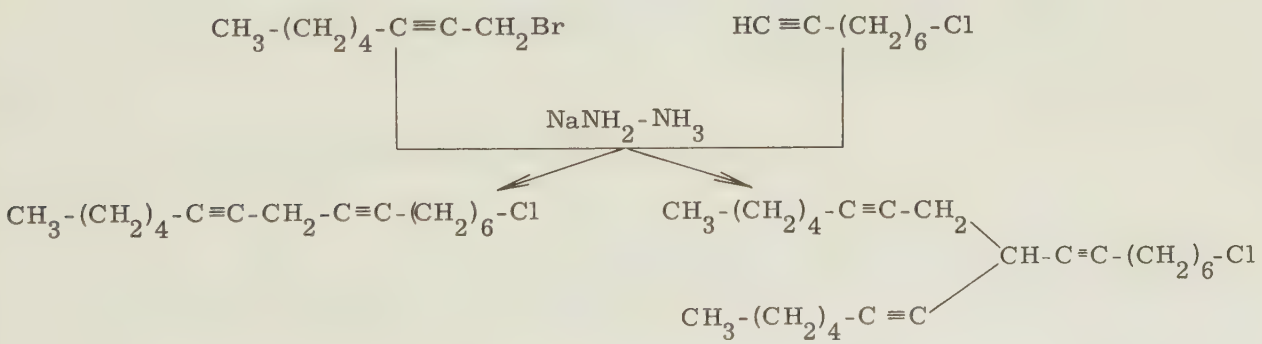
36

La réaction de condensation des deux chaînes carbonées a lieu avec un rendement de 65 °/₀ par rapport à $\underline{\underline{41}}$. La suite des réactions tient compte de ce que, selon les auteurs, l'hydrolyse alcaline de l'amide diénique di-substitué conduit à un mélange d'acides contenant principalement des acides à doubles liaisons conjuguées. L'enynamide donne l'acide dihydroxyacétylénique avec un rendement de 38, 5 °/₀. La plus forte chute du rendement est constatée lors du passage de l'acide dihydroxy-éthylènique à l'acide tétrabromé (20 °/₀). Le rendement global en acide linoléïque par rapport à $\underline{\underline{41}}$ est de 1,85 °/₀ .

6 - Synthèse proposée par de GAUDEMARIS et ARNAUD / 67 /

Les auteurs n'ont pas retenu la possibilité d'effectuer une synthèse malonique sur le chloro-1 hexadécadiyne-7,10, lui-même préparé par condensation dans l'ammoniac liquide de $\underline{\underline{39}}$ sur le dérivé sodé du chloro-8 octyne-1 (méthode d'AHMAD, BUMPUS et STRONG / 53 /).

En effet, le bromure propargylique est bien entièrement consommé mais on observe la formation d'un composé non distillable qui pourrait provenir de la condensation de $\underline{\underline{39}}$ avec le chloro-1 hexadécadiyne-7,10 qui possède un méthylène activé par les groupes insaturés qui l'encadrent, et l'on aurait :



Ce type de condensation a déjà été signalé par LESPIEAU et JOURNAUD / 68 / avec des bromures allyliques et un acétylure de sodium.

Une autre méthode de synthèse a dû être également abandonnée par les auteurs : reprenant le principe de la condensation magnésienne de $\underline{\underline{3}}\underline{\underline{9}}$ et du chloro-8 octyne-1, mise en oeuvre par GENSLER et THOMAS / 62 / et reprise par NIGAM et WEEDON pour une synthèse de l'acide linolénique / 69 /, ils obtiennent bien le chloro-1 hexadécadiyne-7,10 avec un bon rendement (65 °/₀) mais ne peuvent obtenir l'acide en C-18 par synthèse malonique de l'iodure correspondant.

La synthèse adoptée fut en définitive inspirée de celle de OSBOND et WICKENS / 65 / : l'anide diynoïque obtenu a permis d'accéder aux divers isomères de l'acide diéthylènique. L'acide linoléïque est obtenu par hydrogénation sous pression, dans la pyridine avec pour catalyseur du palladium déposé sur carbonate de calcium.

Enfin, les auteurs préconisent une autre voie de synthèse légèrement différente : la condensation magnésienne du bromo-1 octène-2 (cis) sur l'acide décyne-9 oïque réalisée par OSBOND / 70 / s'effectue avec un bon rendement en présence de chlorure cuivreux en remplacement du cyanure cuivreux.

L'acide (cis)-octadécène-12 yne-9 oïque ainsi obtenu serait beaucoup plus facile à hydrogéner.

C. DESCRIPTION D'UNE METHODE DE SYNTHESE DE L'ACIDE LINOLEIQUE

La bibliographie que nous avons exposée au paragraphe précédent nous montre que la formation de la liaison carbone-carbone peut être difficile en raison de l'existence d'un groupement méthylène activé, aussi une condensation du type :

$$CH_3-(CH_2)_4-Br + Na\ C\equiv C-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_7-R$$

où R désigne la fonction acide convenablement bloquée, ne peut être valablement retenue en raison du fait que la sodation sélective de la triple liaison risque d'être impossible. On pourrait donc obtenir, outre le produit attendu, des composés du type (où Am désigne le radical n-pentyle) :

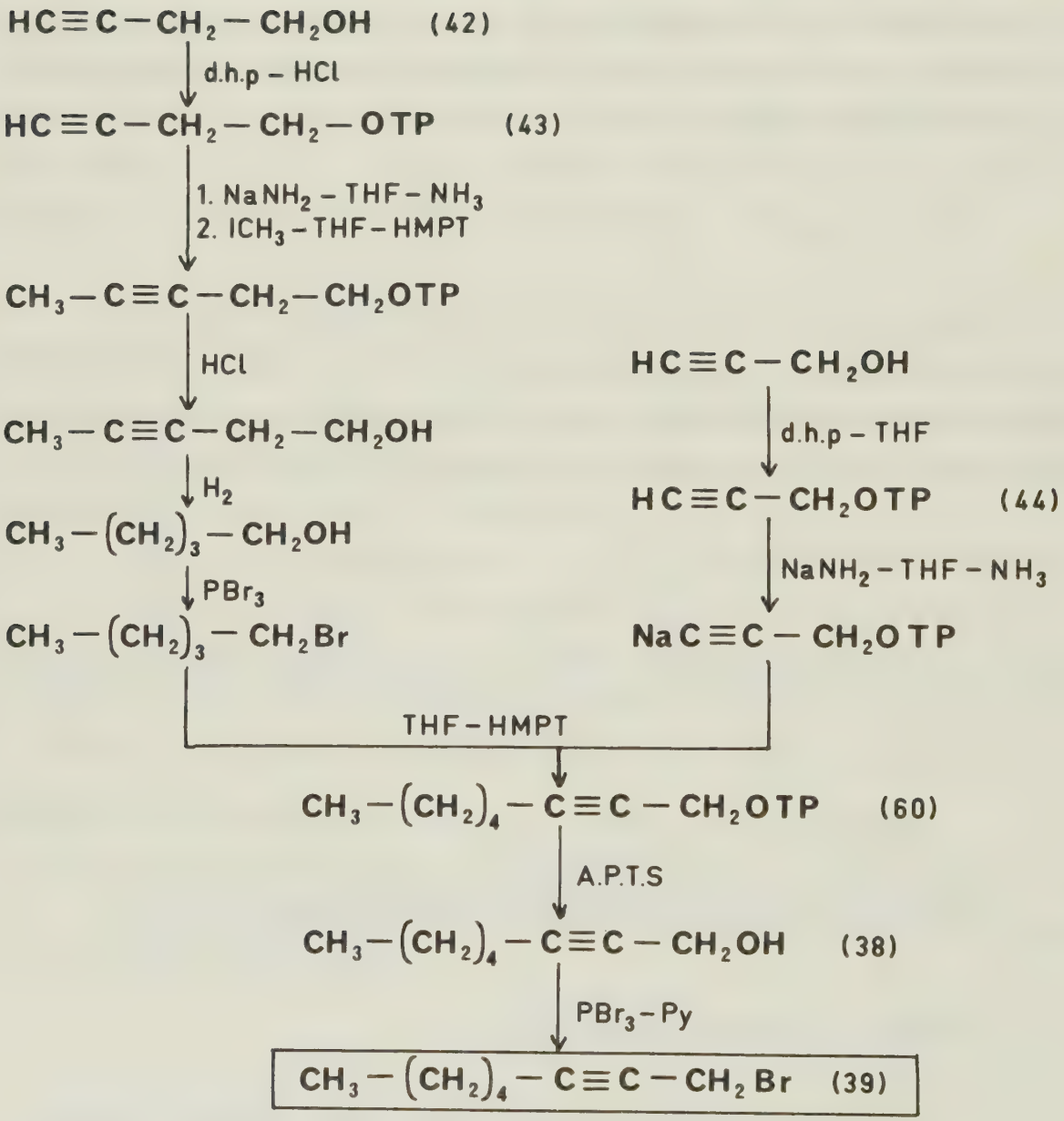
$$HC\equiv C-CH(Am)-C\equiv C-(CH_2)_7-R \quad \text{ou} \quad HC\equiv C-C(Am)_2-C\equiv C-(CH_2)_7-R$$

et $Am-C\equiv C-CH(Am)-C\equiv C-(CH_2)_7-R$ ou $Am-C\equiv C-C(Am)_2-C\equiv C-(CH_2)_7-R$

La méthode de synthèse que nous avons finalement retenue passe par un intermédiaire halogénopropargylique et la fonction acide est bloquée sous forme d'amide diméthylsubstitué, on peut la schématiser ainsi :

1 - Synthèse du bromo-1 octyne-2

Elle est résumé dans le schéma de la page suivante où nous avons utilisé les abréviations ci-après :

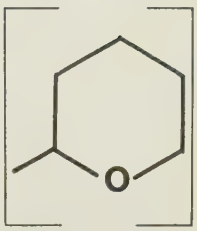

HC≡C−CH2−CH2OH (42)
d.h.p − HCl
HC≡C−CH2−CH2−OTP (43)
1. NaNH2 − THF − NH3
2. ICH3 − THF − HMPT
CH3−C≡C−CH2−CH2OTP
HCl
CH3−C≡C−CH2−CH2OH
H2
CH3−(CH2)3−CH2OH
PBr3
CH3−(CH2)3−CH2Br
HC≡C−CH2OH
d.h.p − THF
HC≡C−CH2OTP (44)
NaNH2 − THF − NH3
NaC≡C−CH2OTP
THF − HMPT
CH3−(CH2)4−C≡C−CH2OTP (60)
A.P.T.S
CH3−(CH2)4−C≡C−CH2OH (38)
PBr3 − Py
CH3−(CH2)4−C≡C−CH2Br (39)

dhp : dihydropyranne

THF : tétrahydrofuranne et Tp : radical tétrahydropyranyl

Py : pyridine

HMPT : hexaméthylphosphotriamide



Cette suite de réactions qui comporte sept stades actifs appelle quelques commentaires :

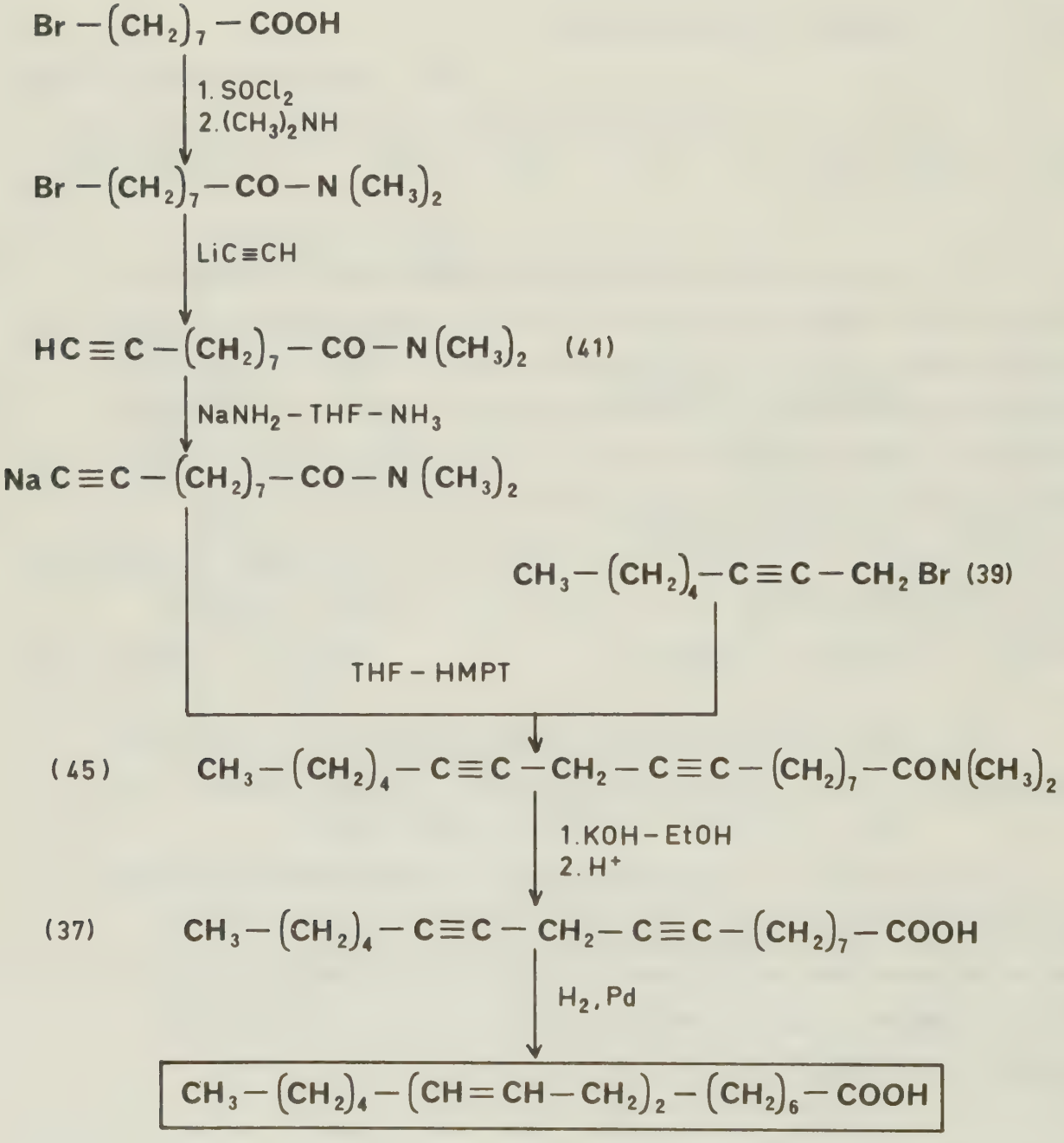
1.1 - La condensation de l'iodure de méthyle sur le dérivé sodé du butyne-3 ol-1 n'est possible que si le blocage de la fonction alcool est stable en milieu alcalin. L'utilisation d'un éther tétrahydropyrannique à ces fins est connue depuis la synthèse de l'acide linolénique par NIGAM et WEEDON / 69 / et la préparation de ces éthers par catalyse acide est mentionnée pour la première fois par PAUL / 71 /. L'obtention du (butyne-3' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne ($\underline{\underline{43}}$) est aisée à partir de l'alcool ($\underline{\underline{42}}$) et du dihydropyranne selon la méthode de FORREST-WOODS et KRAMER / 72 /.

1.2 - De la même façon, le (propynyl-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne ($\underline{\underline{44}}$) a pu être préparé par HENBEST, JONES et WALLS / 73 /.

1.3 - Le bromo-1 octyne-2 est obtenu à partir de l'alcool de type propargylique correspondant : la bromuration est effectuée par le tribromure de phosphore dans l'éther anhydre et en présence de pyridine selon une méthode proposée par TCHAO YIN LAI / 60 / et reprise par TAYLOR et STRONG / 17 /.

2 - Synthèse de l'acide linoléïque

Nous avons proposé le schéma suivant :



ACIDE LINOLEIQUE (36)

Cette seconde partie de la synthèse devrait comporter trois stades actifs avant la purification et peut appeler quelques remarques :

2.1 - La condensation de $\underline{\underline{39}}$ sur le dérivé sodé de l'amide ω-acétylénique ($\underline{\underline{41}}$) devrait être réalisée dans les mêmes conditions expérimentales que nous utilisons couramment pour la méthylation des alcynes vrais par l'iodure de méthyle.

2.2 - Le choix d'un amide di-substitué comme groupement protecteur de la fonction acide permet précisément la synthèse précédente.

L'hydrolyse ultérieure en milieu alcalin peut, si elle est effectuée sur l'amide diénoïque donner lieu à une conjugaison des doubles liaisons. C'est pourquoi nous avons choisi a priori d'effectuer l'hydrolyse de l'amide diynoïque et de semi-hydrogéner l'acide ainsi obtenu :

2.3 - La semi-hydrogénation nécessite de prendre quelques précautions et les critères de choix du catalyseur seront les suivants :

- stéréospécificité pour n'obtenir que la forme cis.
- arrêt de l'hydrogénation au stade éthylènique.
- possibilité de semi-hydrogénation dans des conditions expérimentales modérées (en évitant par exemple d'avoir à traviller dans un autoclave), en effet, certains auteurs / 74 / ont pu observer qu'à des températures élevées (supérieures à 150°C), des phénomènes de double isomérisation (interconversion des formes cis et trans d'une part, et migration des doubles liaisons d'autre part) pouvaient se produire, de tels phénomènes n'ont pas été observés à notre connaissance au cours des réductions catalytiques d'acides gras insaturés à température ordinaire.

Les principaux catalyseurs de semi-hydrogénation satisfaisant à ces critères et que nous avons relevés sont les suivants :

2.31 - Palladium précipité sur carbonate de calcium, en présence de pyridine, à température ambiante et sous une pression de l'ordre de 100 kg/cm^2 / 75 /.

Ce procédé ne semblerait pas satisfaisant pour l'hydrogénation à pression ordinaire des molécules à longue chaîne d'après RUZICKA et MULLER / 76 / mais un autre solvant d'hydrogénation permet selon ELSNER et PAUL / 77 / des réductions sélectives (mélange acétate d'éthyle et méthanol à 0,25 °/₀ de pyridine).

Le palladium sur carbonate de calcium dans l'acétate d'éthyle a également été utilisé par RAPHAEL et SONDHEIMER / 59 / mais sans indications quant à la stéréospécificité de la réaction.

2.32 - Le palladium sur carbonate de strontium dans l'éthanol a été utilisé par GENSLER et THOMAS / 62 /, mais ce catalyseur donne des résultats très différents selon les proportions utilisées en influant sur les vitesses d'hydrogénation respectives des stades acétylénique-éthylénique et éthylénique-saturé.

2.33 - Le palladium sur sulfate de baryum, partiellement désactivé par la quinoléïne dans différents solvants a été utilisé par CRAM et ALLINGER / 78 / pour la semi-réduction d'énynes et par AMES et ISLIP / 39, 66 / sur des amides acétyléniques à longue chaîne : la réaction donne cependant quelques pour cent d'isomère trans.

2.34 - WALBORSKY, DAVIS et HOWTON utilisent le nickel Raney dans l'éthanol en interrompant la réaction après la consommation

théorique d'hydrogène mais l'évaluation de la fin de la semi-réduction peut être délicate et la réduction ultérieure du diéthylénique peut avoir lieu.

2.35 - WEEDON / 79 / pour la préparation d'acide oléïque à partir d'acide stéarolique ainsi que OSBOND / 65 / pour l'hydrogénation de $\underline{\underline{37}}$ utilisent le catalyseur de LINDLAR dans l'acétate d'éthyle ou l'éther de pétrole, empoisonné par la quinoléïne.

Le catalyseur de LINDLAR / 80 / conduit exclusivement à la forme cis et la réaction s'arrête au stade éthylénique, la quantité de quinoléïne doit être déterminée pour chaque essai. De plus, la vitesse d'hydrogénation dépend entre autres facteurs du solvant utilisé, de l'âge du catalyseur (son activité diminue avec le temps) et de la pureté du substrat (des échantillons vieillis et partiellement oxydés seraient plus difficiles à hydrogéner).

L'excellente stéréospécificité de ce catalyseur nous a amené à le retenir pour l'hydrogénation de $\underline{\underline{37}}$, néanmoins PICHAT et GUERMONT / 139 / ont constaté, au cours d'une synthèse de l'acide oléïque ^{14}C-1, qu'il pouvait s'empoisonner facilement : ainsi l'acide stéarolique commercial est facilement hydrogéné tandis que l'acide de synthèse ne l'est pas dans les mêmes conditions expérimentales.

2.36 - Une méthode de semi-hydrogénation non catalytique par hydroboration de la triple liaison par le diisoamylborane et hydrolyse du tétra-alcoylborane formé par l'acide acétique a été décrite par BROWN / 82 / : cette méthode a été utilisée avec succès / 67 / : elle conduit au dérivé cis exclusivement.

En conséquence, nous avons tout d'abord réalisé un certain nombre d'essais préliminaires sur matériel inactif et destinés :

- à déterminer si l'hydrolyse alcaline du N-N diméthyllinoléamide était possible sans qu'il y ait conjugaison des doubles liaisons.
- à vérifier la possibilité de condensation d'un alcynure avec un bromure de type propargylique.
- à choisir la meilleure méthode de semi-hydrogénation.
- à réaliser un essai à blanc définitif conduisant à l'acide linoléïque à partir de bromo-1 octyne-2.

Ces essais, comme nous allons le voir, nous ont amené à introduire un certain nombre de modifications dans le schéma réactionnel original.

D. ESSAIS A BLANC PRELIMINAIRES

1 - Le diméthylamide de l'acide linoléïque

La pureté de l'acide linoléïque commercial peut être contrôlée en CPV : soit sur l'acide libre (FFAP), soit sur l'ester méthylique (DEGS à 3 °/₀ H_3PO_4 ou Carbowax 20 000) que l'on obtient facilement en chauffant à reflux l'acide dans du méthanol anhydre saturé par HCl.

Etant donné la facilité d'oxydation de l'acide à l'air libre, toutes les réactions ont été systématiquement conduites sous azote (en boîte à gants ou en utilisant une barrière gazeuse).

Le N-N diméthyl-linoléamide (46) est préparé par action de la diméthylamine sur le chlorure de l'acide linoléïque (lui-même obtenu par action du chlorure de thionyle).

Une partie de $\underline{\underline{46}}$ est hydrolysée par reflux dans la potasse alcoolique : on récupère l'acide en quantité pratiquement stoechiométrique et un certain nombre de contrôles sont effectués :

1.1 - Le temps de rétention en CPV est identique à celui de l'acide témoin, néanmoins cette méthode de contrôle est tout à fait insuffisante puisque les isomères cis-trans à longues chaînes ne sont pas séparés sur le type de colonnes que nous avons employées (nous n'avons pas pu séparer par exemple l'acide oléïque de son isomère trans : l'acide élaïdique).

1.2 - Le spectre infra-rouge de l'acide après hydrolyse est superposable à celui de l'acide commercial et notamment, on n'observe pas de bande à 965 cm^{-1} caractéristique d'une liaison trans.

Certains auteurs / 83 / ont en effet étudié l'isomérisation alcaline de l'acide linoléïque par chauffage prolongé à 150° et ont pu constater que les formes cis conduisent aux formes trans : ainsi à partir d'un composé cis-9, cis-12 on obtiendrait un mélange des composés cis-9, trans-11 et trans-10, cis-12 avec apparition dans le spectre I.R. de la bande 965 cm^{-1} (il faut néanmoins signaler qu'on a pu obtenir l'acide cis-10, cis-12 par action des alcalis à chaud à partir de l'acide cis-9, cis-12 / 84 /.

Par ailleurs, on peut constater un épaulement de la bande de vibration d'allongement du carbonyle et qui a déjà été considéré comme caractéristique des liaisons cis-éthyléniques des esters oléïque et linoléïque / 85 /.

1.3 - Le spectre ultra-violet de l'acide (après hydrolyse) dans le cyclohexane présente dans la zone de 200 à 300 $m\mu$ un maximum d'absorption à 233,5 $m\mu$ auquel correspond un coefficient d'extinction moléculaire

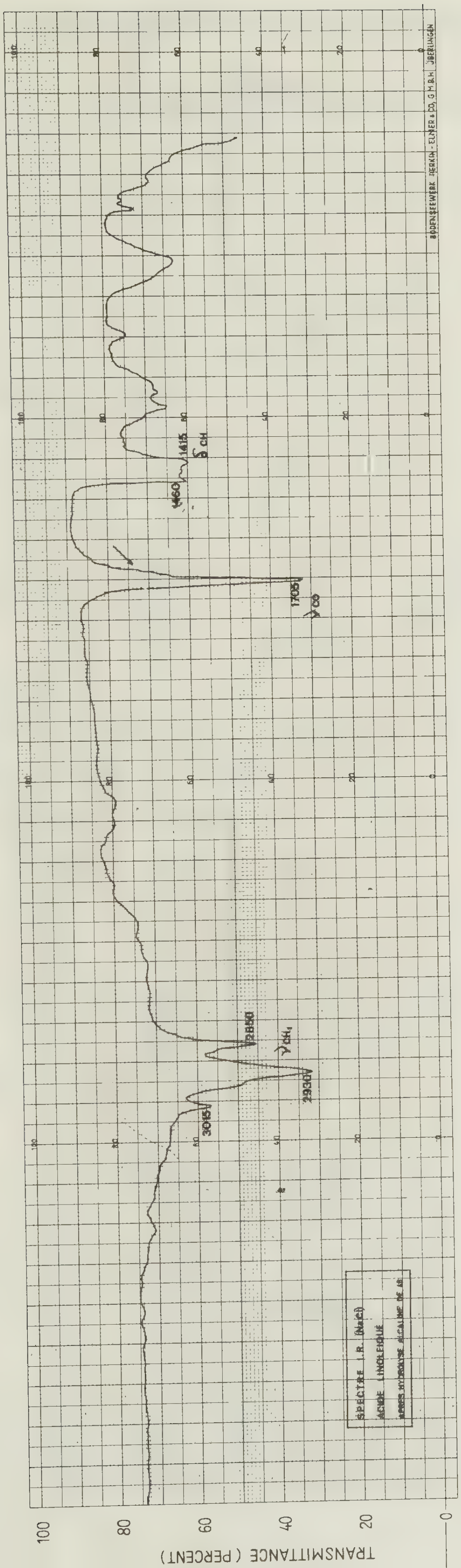
ε_{max} de 307 : ces valeurs sont identiques à celles du témoin et voisines de celles de la littérature / 66 /, mais en tous cas très différentes de celles que l'on peut trouver pour les acides à double liaisons onjuguées cis-cis (ε_{max} de l'ordre de 26 000 à λ_{max} : 238 mμ).

1.4 - Les spectres RMN avant et après hydrolyse sont également superposables et on trouve en particulier un pic à 163 cps (2, 72 ppm) caractéristique du méthylène activé qui disparaîtrait si les doubles liaisons n'étaient plus en position 1-4 .

Par ailleurs, le pic de résonance du méthylène activé redonne bien après hydrolyse un triplet caractéristique d'un diène cis-cis alors que l'on a un singulet dans le cas d'un diène trans-trans / 87 /.

En conclusion, l'étude des spectres U V et I R (figures 16 et 17) nous permet de penser que l'isomérisation alcaline d'un diène 1-4 dans le sens de la conjugaison n'est pas inévitable : la plupart des auteurs qui l'ont signalée opèrent en milieu fortement alcalin et par chauffage prolongé à haute température : l'hydrolyse de 46 est cependant possible dans des conditions plus douces (chauffage à reflux de l'éthanol pendant 2 heures avec une potasse alcoolique N) et sans préjudices pour la structure stérique de l'acide. Ainsi JAMIESON et REID / 88 / n'observent pas d'isomérisation de l'acide linoléïque à une température de saponification de 120°, ils obtiennent l'acide conjugué cis-trans par chauffage prolongé à 195° : les quantités de produits d'isomérisation dépendent alors du temps de chauffage et de la température.

Cette première constatation nous a autorisé à poursuivre nos essais de synthèse.


TRANSMITTANCE (PERCENT)
100
80
60
40
20
0
3015
2930
2850
1705
1460
1415
SPECTRE I.R.
ACIDE LINOLEIQUE

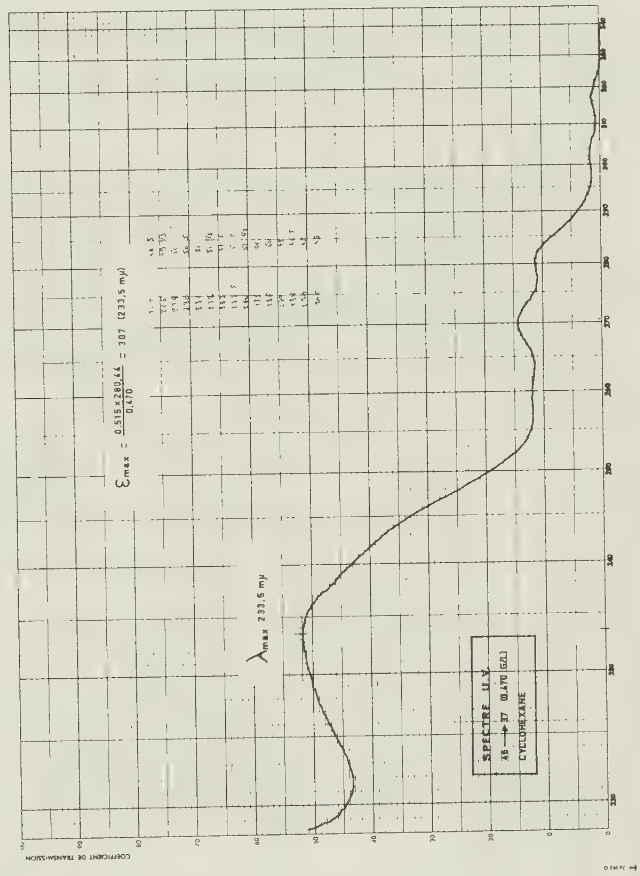

λ_{max} 233,5 mμ
$\varepsilon_{max} = \frac{0,515 \times 280,44}{0,470} = 307$ (233,5 mμ)
SPECTRE U.V.
CYCLOHEXANE
COEFFICIENT DE TRANSMISSION

Fig. 16

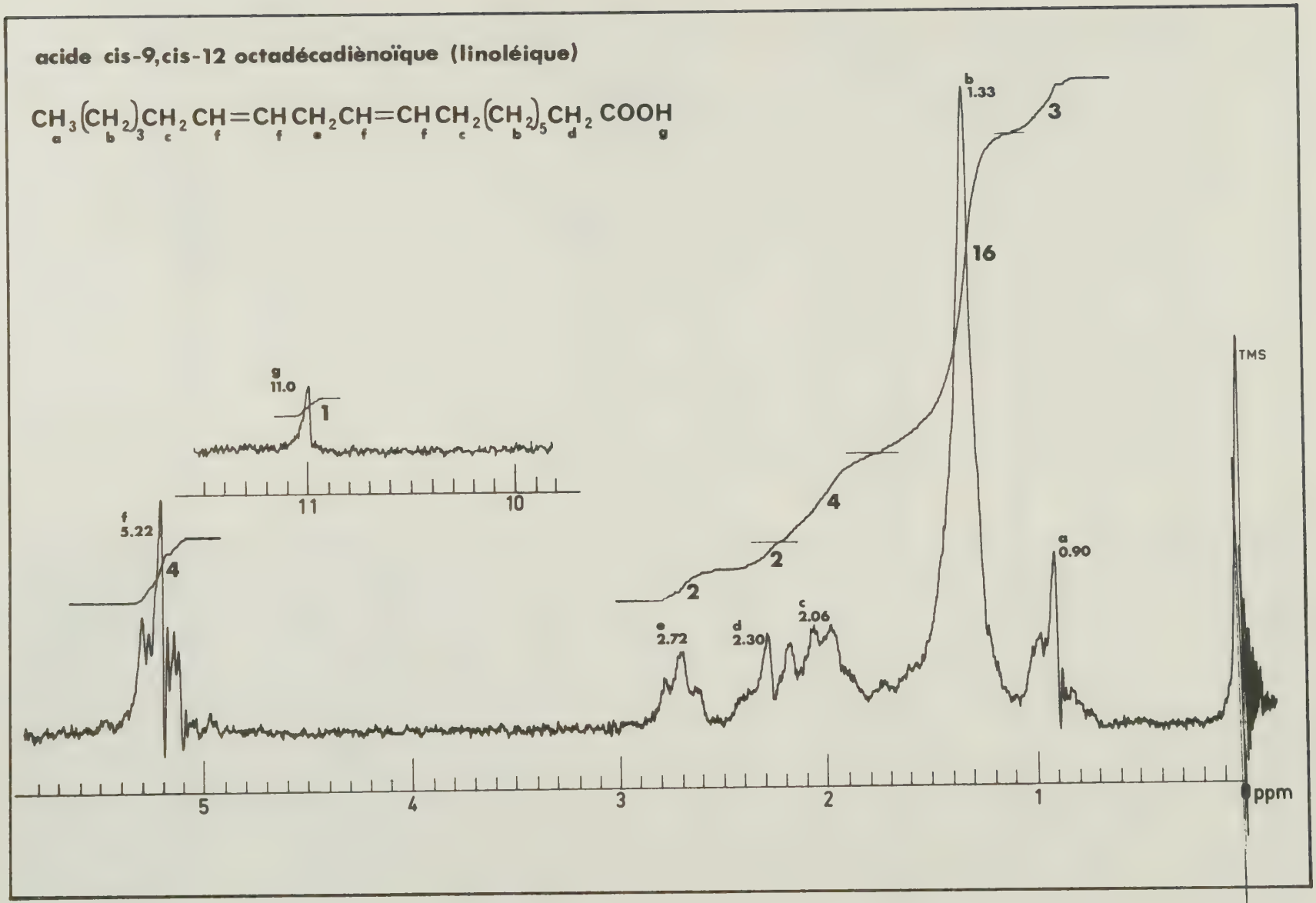
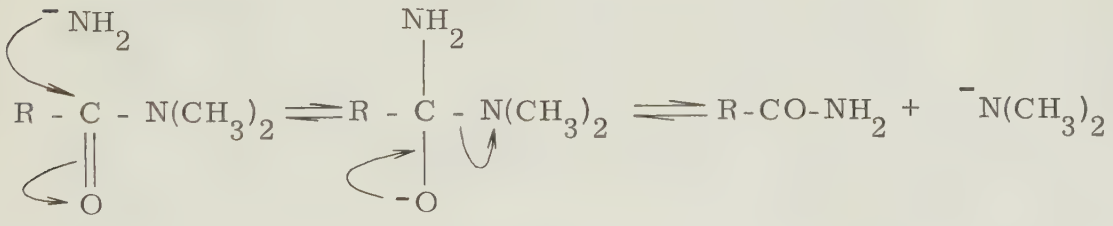

acide cis-9,cis-12 octadécadiènoïque (linoléique)
CH3(CH2)3CH2CH=CHCH2CH=CHCH2(CH2)5CH2COOH
a b c f f • f f c b d g
g 11.0
1
11
10
f 5.22
4
2
2
4
b 1.33
3
16
• 2.72
d 2.30
c 2.06
a 0.90
TMS
5
4
3
2
1
ppm

FIG. 17

2 - N-N diméthyl décyne-9 amide ($\underline{\underline{41}}$)

Ce composé est préparé à partir de l'acide bromo-8 octanoïque dont on fait le chlorure d'acide et l'amide par les méthodes déjà utilisées. Le rendement en amide ω-bromé est de 85 °/₀ après distillation.

L'acétylure de lithium est préparé par action de l'acétylène sur NH_2Li dans l'ammoniac liquide. L'amide réagit sur l'acétylure de lithium dans le THF (à 8 °/₀ de HMPT) et après distillation sous bon vide, on recueille dans les fractions de tête un mélange de produits à environ 60 °/₀ de $\underline{\underline{41}}$ et 30 °/₀ d'une impureté principale. Le résidu de distillation est à 80 °/₀ de cette impureté qui est recristallisée plusieurs fois dans l'acétone, jusqu'à l'obtention d'un produit blanc à point de fusion net (F : 102-103°). L'analyse élémentaire et le spectre I.R. nous permettent de proposer une structure : il s'agirait de décyne-9 amide obtenu par transamidation de $\underline{\underline{41}}$. En effet, il peut rester des traces d'amidure de lithium provenant d'une lithiation incomplète de l'acétylène et la base conjuguée de l'ammoniac réagit par attaque nucléophile sur le carbonyle du diméthylamide :



On trouve notamment les bandes de vibration d'allongement $\nu_{\equiv C-H}$ et $\nu_{C\equiv C}$ à 3 255 cm^{-1} et 2 115 cm^{-1} ainsi que les bandes amide I à 1 665 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$) et amide II à 1 650 cm^{-1} (δ_{N-H}).

Le spectre RMN confirme bien cette structure avec un signal de proton acétylénique à 114 cps, deux méthylènes déblindés de 125 à 140 cps (en α de la triple liaison ou du carbonyle) et, enfin, un pic très

étalé de 320 à 360 cps pour deux protons caractéristiques des protons amides primaires (figures 18 et 19).

Les fractions de distillation sont alors rassemblées et hydrolysées : on récupère ainsi l'acide décyne-9 oïque qui est distillé et recristallisé (F = 24-25°). A partir de $\underline{\underline{40}}$ on obtient par la méthode déjà décrite l'amide di-substitué qui est distillé sous bon vide. Le rendement global de la synthèse $\underline{\underline{41}}$ est de 28 °/₀ par rapport à l'acide ω-bromo caprylique et le produit obtenu est de pureté supérieure à 98 °/₀ comme on peut le vérifier en CPV. Les spectres IR de $\underline{\underline{40}}$ et $\underline{\underline{41}}$ sont reproduits en figure 18.

3 - Préparation du bromo-1 octyne-2 ($\underline{\underline{39}}$)

L'alcool amylique normal est traité par l'acide bromhydrique / 89 /. Le bromo-1 pentane obtenu est condensé avec le dérivé sodé du (propyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne ($\underline{\underline{44}}$), lui-même préparé par action de l'alcool propargylique sur le dihydropyranne, une trace d'acide chlorhydrique concentré catalysant la réaction.

L' (octyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne est hydrolysé en présence d'acide p-toluène-sulfonique et l'octyne-2 ol-1 ($\underline{\underline{38}}$) est distillé sous vide. $\underline{\underline{39}}$ est préparé à partir de l'alcool-α-acétylénique par action de PBr_3 dans l'éther anhydre et en présence de pyridine / 60 /.

Les structures de $\underline{\underline{38}}$ et de $\underline{\underline{39}}$ ont été confirmées par leurs spectres de résonance magnétique nucléaire que nous reproduisons figure 20. On peut constater particulièrement le déblindage du méthylène en α de la triple liaison (130 cps) et surtout l'effet d'écran considérable des groupements electronégatifs sur les protons du type :

$$C \equiv C\text{-}CH_2\text{-}O(Br)$$

le déblindage étant plus accentué pour l'oxygène (246 cps) que pour le brome (233 cps).

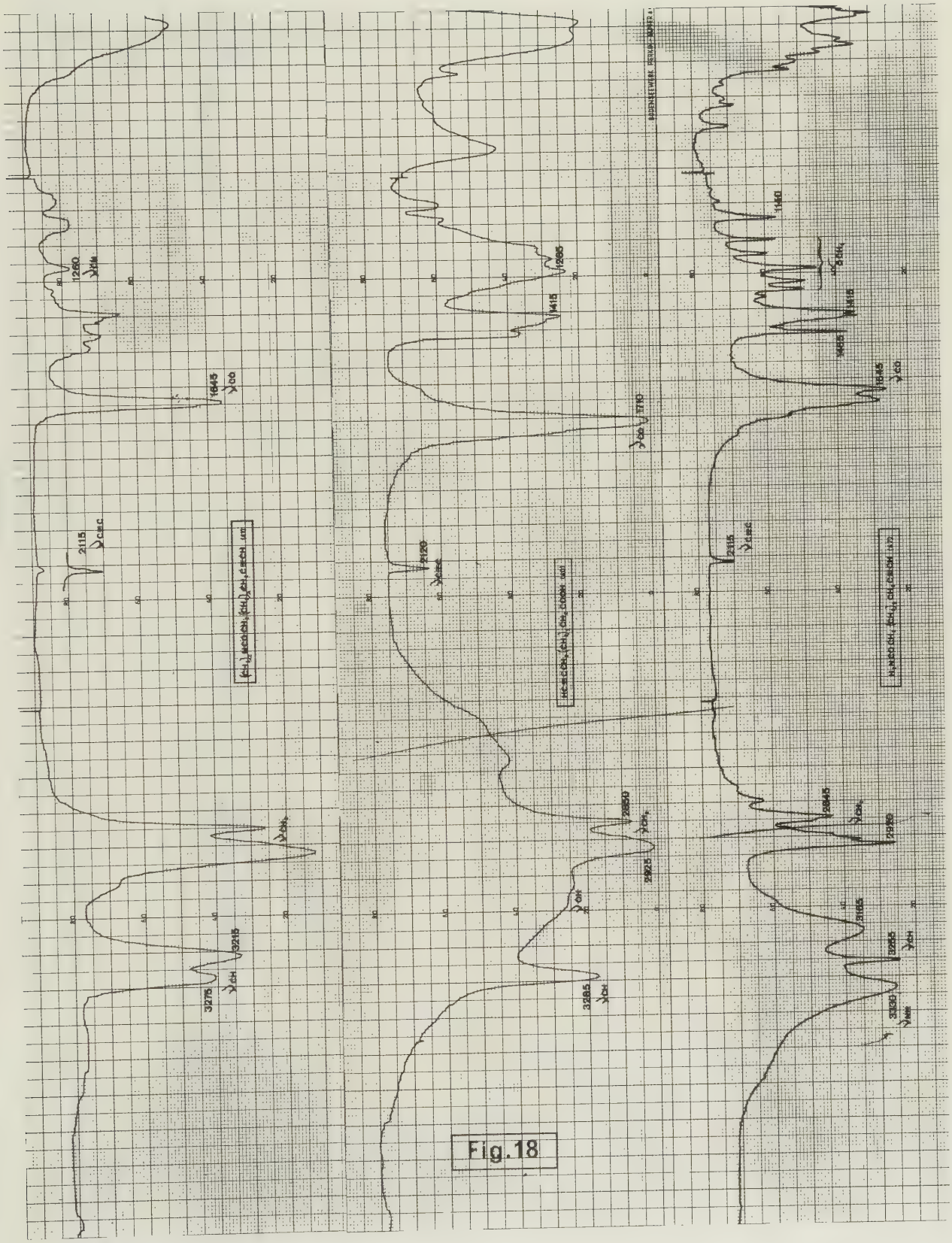


Fig.18

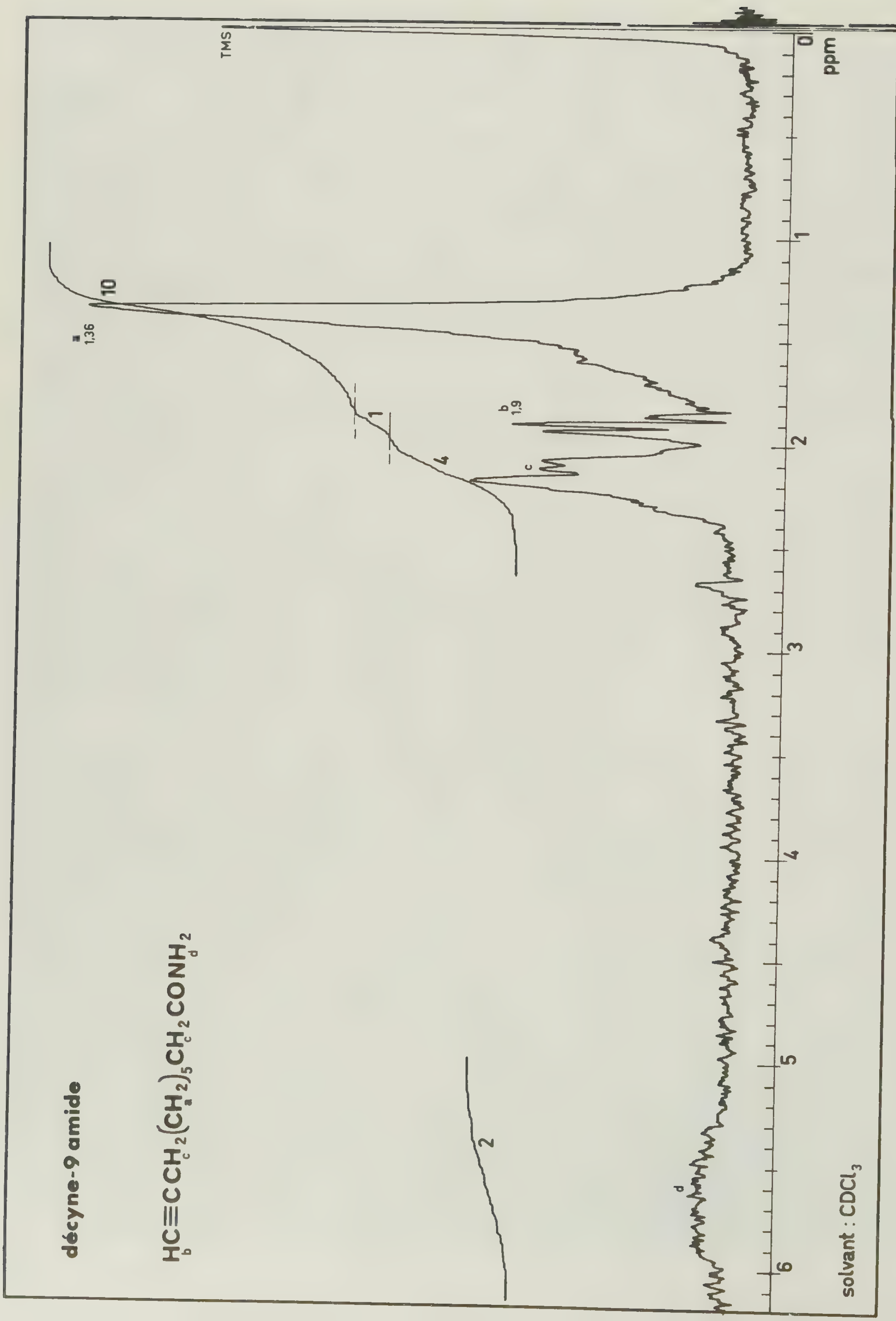

décyne-9 amide
HC≡CCH2(CH2)5CH2CONH2
solvant : CDCl3
TMS
ppm
0
1
2
3
4
5
6
a 1,36
b 1,9
c
d
10
1
4
2

FIG. 19

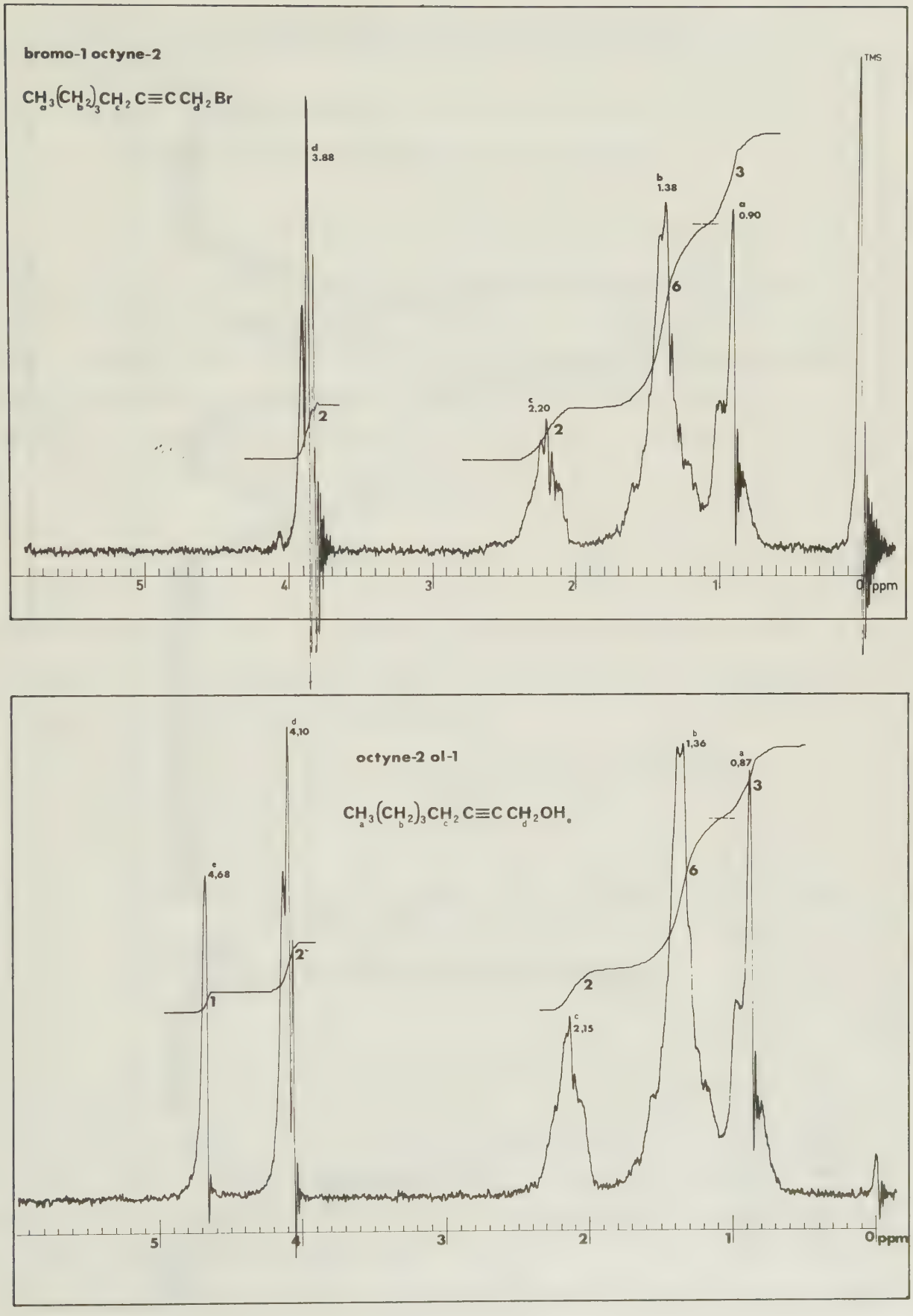

bromo-1 octyne-2
CH3(CH2)3CH2C≡CCH2Br
d 3.88
b 1.38
a 0.90
c 2.20
TMS
2
6
3
2
5
4
3
2
1
0 ppm
octyne-2 ol-1
CH3(CH2)3CH2C≡CCH2OH
d 4,10
b 1,36
a 0,87
e 4,68
c 2,15
2
1
6
3
2
5
4
3
2
1
0 ppm

FIG. 20

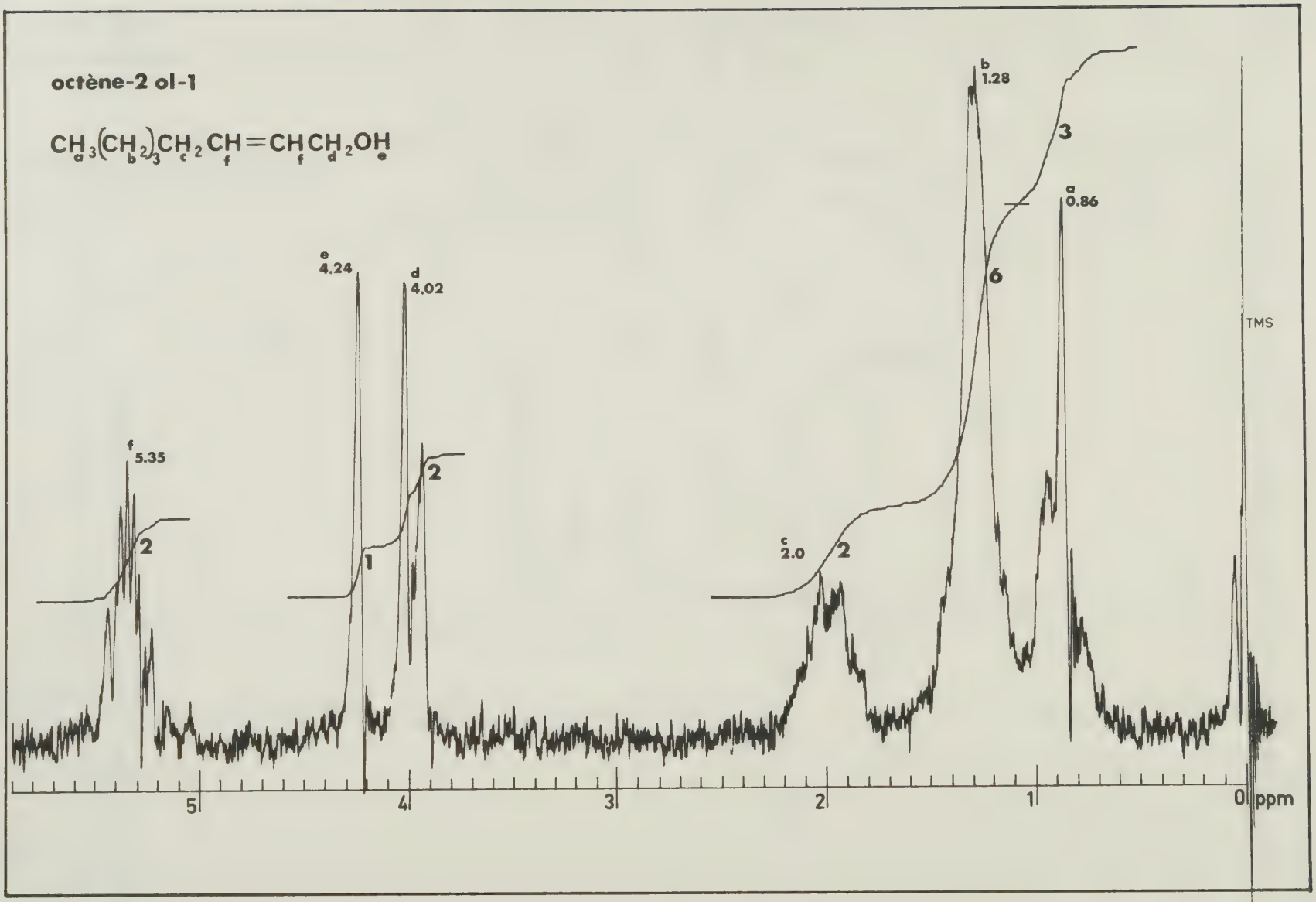

octène-2 ol-1
$CH_{a3}(CH_{b2})_3CH_{c2}CH_f=CH_fCH_{d2}OH_e$
b 1.28
3
a 0.86
e 4.24
d 4.02
6
TMS
f 5.35
2
1
2
c 2.0
2
5
4
3
2
1
0
ppm

FIG. 20

4 - Essais de semi-réduction sélective (forme cis) des dérivés acétyléniques

4.1 - Hydrogénations catalytiques sur palladium

Nous avons été amenés à examiner la valeur d'un certain nombre de catalyseurs tant du point de vue de la vitesse de réaction que de l'arrêt de l'hydrogénation au stade éthylénique. La stéréospécificité étant admise, nous n'avons fait que vérifier l'absence de bande à 965 cm^{-1} en IR correspondant à la vibration d'allongement de la forme trans $\nu_{C=C}$, ainsi que la présence vers 1 640 cm^{-1} de la bande d'absorption $\nu_{C=C}$ qui n'est pas masquée par la bande $\nu_{C=O}$.

Les trois catalyseurs que nous avons essayés sont les suivants :

a) Catalyseur de LINDLAR commercial, déjà partiellement désactivé.

b) Catalyseur de LINDLAR (LQ) préparé au laboratoire et à empoisonner au moment de l'emploi par la quinoléïne.

c) Palladium déposé sur $BaSO_4$, et empoisonné par la quinoléïne, catalyseur préconisé par MOSETTIG et MOSINGO / 90 /.

Toutes les réductions ont été réalisées dans l'acétate d'éthyle.

4.11 - Arrêt de la réaction au stade éthylénique

La réduction de l'acétylénique peut être arrêtée lorsque la consommation d'hydrogène est celle de la théorie : à ce stade nous devons vérifier qu'il n'y a pas eu formation de composé saturé. Mais l'appréciation de la fin de semi-réduction peut être délicate : il faut donc s'assurer que l'éthylénique ne sera pas hydrogéné à son tour si on laisse nettement passer la fin théorique de la semi-réduction.

Nous avons utilisé pour ces essais le décyne-1 de pureté supérieure à 99 °/₀, les réductions ont été réalisées à température ambiante et à la pression atmosphérique, une partie des résultats est rassemblée dans le tableau ci-après :

TABLEAU XII

Arrêt de la semi-hydrogénation après absorption de la quantité théorique d'hydrogène

Catalyseur	Essai	décyne (mM)	Q/C	C/P	$V(H_2)$ théor. corr. (cm^3)	Temps (min)	°/₀ yne	°/₀ ène	°/₀ ane
LINDLAR Comm.	1	3,29	0	0,15	79	25	0	90	10
	2	6,50	0	0,10	160	45	0	78	22
	3	6,53	0	0,10	160	55	0	88	12
LINDLAR/Q (LQ)	1	3,59	0,33	0,24	90	35	0,5	95	4,5
	2	6,50	0,34	0,09	159	75	0	94	6
	3	6,48	0,40	0,10	160	80	0	95,5	4,5
	4	6,55	0,42	0,10	161	90	0	96	4
$Pd/BaSO_4/Q$	1	6,10	1	0,15	150	20	0	84	16
	2	6,15	1	0,12	152	25	0	88	12
	3	6,50	1	0,05	160	25	0	85	15

Le rapport Q/C représente la quantité de quinoléïne par rapport au poids de catalyseur utilisé et le rapport C/P représente la quantité de catalyseur utilisée par rapport au poids de décyne.

On constate :

a) La disparition complète du décyne-1 dans la quasi-totalité des cas.

b) Le catalyseur de LINDLAR fraîchement empoisonné (LQ) se révèle bien meilleur que les autres puisqu'on ne trouve que 5 °/₀ de n-décane contre en moyenne 15 °/₀ et 14 °/₀ dans les autres cas. Par ailleurs une seconde série d'essais réalisés avec ce catalyseur et au cours desquels la semi-réduction a été arrêtée systématiquement après absorption de 95 °/₀ de la quantité théorique d'hydrogène nous a donné un taux de 98 °/₀ de décène-1, avec disparition totale de décyne.

Une troisième série d'essais a été réalisée en hydrogénant le n-décyne sur LQ et en laissant la réaction se poursuivre la nuit : on constate la disparition totale du n-décyne-1 et la présence de 10 °/₀ environ de n-décane.

4.12 - Influence de la quantité de quinoléine sur la vitesse de semi-réduction

Nous avons réalisé trois essais sur l'octyne-2 ol-1, toutes conditions identiques excepté le rapport Q/L qui variait de 0,25 à 0,45. On constate (figure 21, page 191) que la vitesse de semi-hydrogénation varie considérablement d'un essai à l'autre (dans un rapport de 1 à 3 ou de 1 à 10). Lorsque la vitesse de réduction est la plus rapide, on dépasse facilement le stade éthylénique (9 °/₀ de n-octanol-1), dans les deux autres essais, le taux de n-octanol-1 obtenu est le même (4 °/₀).

En résumé, nous pouvons définir les conditions expérimentales optimales : avec le catalyseur LQ , en utilisant un rapport Q/L de 0,38 à 0,40 et en arrêtant la réduction lorsque la consommation d'hydrogène atteint 95 °/₀ de la quantité théorique.

Enfin, une dernière série d'essais réalisés dans d'autres solvants nous a conduit aux mêmes résultats (éthanol, méthanol, éther de pétrole et benzène).

4.2 - Réduction par hydroboration

Le principe de cette méthode due à H.C. BROWN / 82 / est le suivant : le borohydrure de sodium et le trifluorure de bore forment le diborane in situ qui réagit avec le méthyl-2 butène-2 pour donner le di-isoamylborane. Ce composé s'additionne sur les liaisons insaturées (mais avec une vitesse de réaction beaucoup plus grande pour les acétyléniques que pour les éthyléniques). La protonolyse par un acide carboxylique du trialcoylborane formé conduit au composé de réduction, isomère cis pour un éthylénique.

On aura :

$$3\ NaBH_4 + 4\ BF_3 \longrightarrow 3\ NaBF_4 + 2\ B_2H_6$$

$$2\ B_2H_6 + 8\ (CH_3)_2C = CH\text{-}CH_3 \longrightarrow 4\ (C_5H_{11})_2BH$$

$$4\ R\text{-}C{\equiv}C\text{-}R' + 4\ (C_5H_{11})_2BH \longrightarrow 4\ R\text{-}CH = C\ [B(C_5H_{11})_2]\text{-}R'$$

Les réactions ont lieu dans le diglyme et BF_3 est utilisé sous forme d'éthérate de trifluorure de bore.

Un certain nombre d'essais ont pu être réalisés sur du décyne-1 : la totalité de l'alcyne est bien semi-hydrogénée et nous n'avons pas observé la formation de n-décane. Néanmoins l'extraction du produit en phase éthérée est rendue difficile par la présence de diglyme et les rendements de cette réduction ne sont que de l'ordre de 80 à 85 °/₀ .

Cette méthode a été étudiée pour remplacer la semi-réduction par voie catalytique au cas où une impureté de synthèse l'aurait rendue impossible : en fait, nous ne l'avons pas utilisée sur les essais actifs.

5 - Essais de condensation des deux chaînes carbonées

Nous avons essayé de réaliser la condensation du bromo-1 octyne-2 ($\underline{\underline{39}}$) sur le dérivé sodé du N-N diméthyl décyne-9 amide dans les conditions expérimentales définies pour la méthylation d'acétyléniques sodés par ICH_3.

Ces essais se sont avérés infructueux en raison sans doute de la trop grande réactivité des dérivés de type halogèno-propargylique. Nous avons pu constater en effet que si $\underline{\underline{39}}$ (ou son homologue iodé) est presque complètement consommé (80 à 90 °/$_o$), le produit attendu (N-N diméthyloctadécadiyne-9,12 amide ($\underline{\underline{45}}$) ou octadécadiyne-9,12 ($\underline{\underline{48}}$) quand l'acétylénique utilisé était le décyne-1) ne représente pas plus de 10 °/$_o$ du mélange réactionnel dans les meilleurs cas et qu'en tout état de cause nous avons pu dénombrer au moins une vingtaine de produits secondaires dont 3 ou 4 en quantités relativement importantes (voir figure 22).

L'analyse de ces produits a été réalisée en CPV, mais étant donnée la disparité des poids moléculaires, nous avons dû travailler en programmation linéaire de température et non en isotherme. Les chromatogrammes correspondants aux différents essais sont presque tous similaires.

Aucune amélioration n'a pu être obtenue en faisant varier les conditions expérimentales comme on peut le voir dans le Tableau XIII.

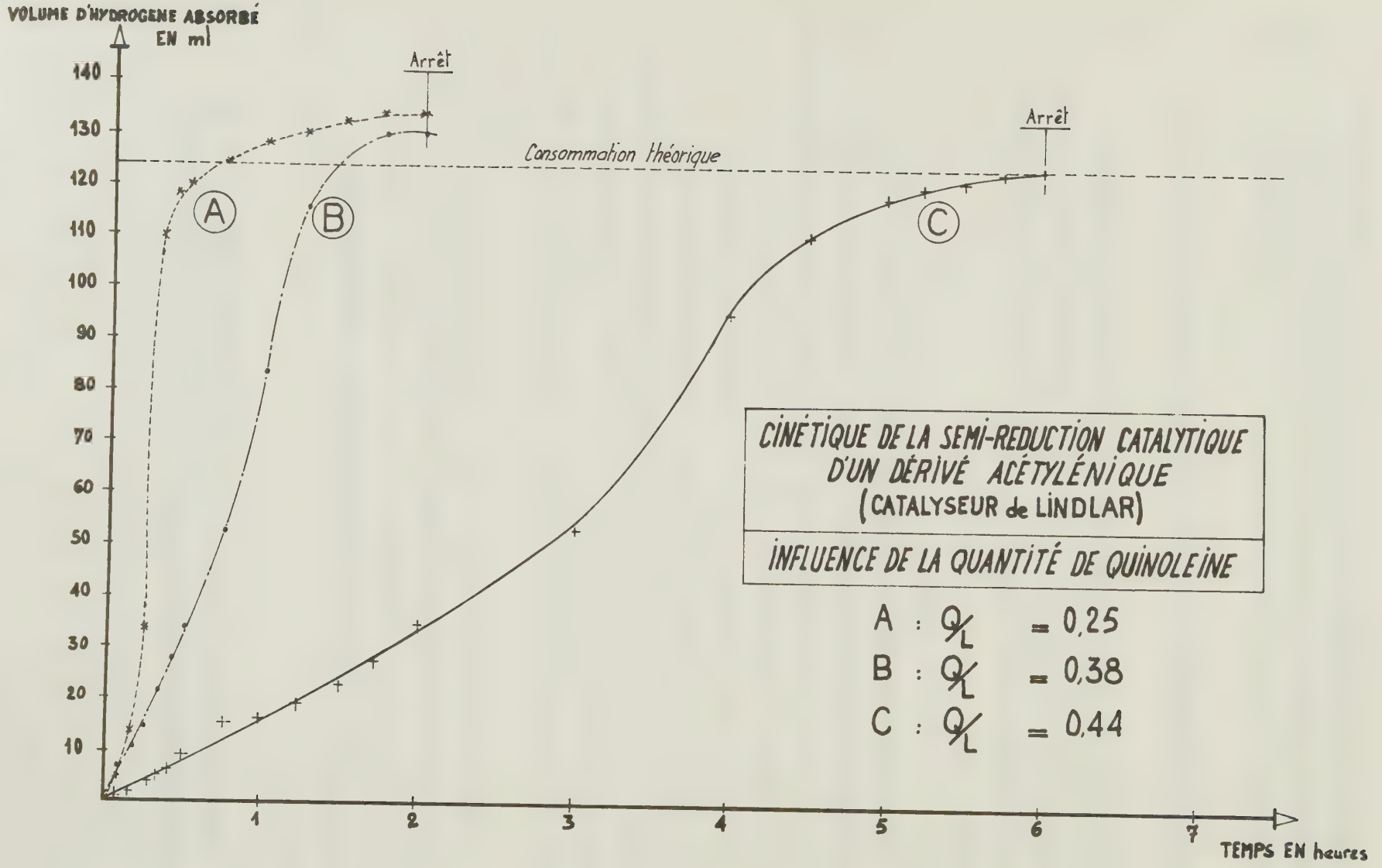

VOLUME D'HYDROGENE ABSORBÉ EN ml
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
Arrêt
Arrêt
Consommation théorique
A
B
C
1
2
3
4
5
6
7
TEMPS EN heures
CINÉTIQUE DE LA SEMI-REDUCTION CATALYTIQUE D'UN DÉRIVÉ ACÉTYLÉNIQUE (CATALYSEUR de LINDLAR)
INFLUENCE DE LA QUANTITÉ DE QUINOLEINE
A : Q/L = 0,25
B : Q/L = 0,38
C : Q/L = 0,44

Figure 21

TABLEAU XIII

Condensation d'un halogénure d'alcoyle avec un acétylénique sodé en milieu THF / HMPT

Essai	Métallation dans :		Méthylation dans :		°/o HMPT	41 == (mM)	49 == (mM)	39 == (mM)	50 == (mM)	51 == (mM)	52 == (mM)	Halogénure / acétylénique		Rdt °/o (45 , 48 == 53 ==)
	THF+ NH_3	THF seul	THF+ HMPT	THF seul								avant réaction	après réaction	
1	+	-	+	-	12	18,0	-	15,46	-	-	-	0,86	0,08	6
2	+	-	+	-	24	14,6	-	14,0	-	-	-	0,96	0,10	2
3	+	-	-	+	0	10,48	-	9,94	-	-	-	0,95	0,05	0
4	-	+	-	+(60°)	0	9,56	-	8,5	-	-	-	0,89	0,50	0
5	+	-	-	+(60°)	0	9,22	-	9,0	-	-	-	0,98	0,38	8
6	+	-	-	+	0	-	11,60	5,75	-	-	-	0,50	0,10	3
7	+	-	-	+	0	-	10 20	-	5,1	-	-	0,50	0,08	5
8	+	-	-	+	0	-	10,46	-	-	-	5,23	0,50	0,10	30
9	+	-	+	-	8	-	10,27	-	-	-	5,23	0,51	0,05	82
10	+	-	+(-35°)	-	2	-	16,45	5,47	-	-	-	0,33	0,06	2
11	+	-	+(0°)	-	4	-	14,93	5,02	-	-	-	0,34	0,10	3
12	+	-	Benzène	-	6	-	14,00	3,7	-	-	-	0,26	0,05	3
13	+	-	+	-	4	-	11,12	-	-	5,56	-	0,50	0	85
14	+	-	+	-	8	10,83	-	-	-	9,87		0,91	0	80

39 == : bromo-1 octyne-2
41 == : N-N diméthyldécyne-9 amide
49 == : n-décyne-1
50 == : iodo-1 octyne-2
51 == : bromo-1 octène-2
52 == : bromo-1 octane
45 == : N-N diméthyloctadécadiyne-9,12 amide
48 == : octadécadiyne-6, 9
53 == : N-N diméthyloctadécène-12 yne-9 amide

L'utilisation du décyne-1 au lieu de $\underline{\underline{41}}$ et de l'iodo-1 octyne-2 au lieu de $\underline{\underline{39}}$ ne s'est pas avérée plus fructueuse.

Nous avons alors vérifié que la condensation d'un acétylénique sodé avec un bromo-1 alcane, se faisait bien et devant les résultats positifs obtenus (rendement de l'ordre de 80 °/₀) nous avons essayé de remplacer $\underline{\underline{39}}$ par le bromo-1 octène-2 : on obtient dans ce cas l'enynamide avec un rendement de 80 à 85 °/₀ .

En résumé, dans les conditions opératoires que nous avons choisies (THF et HMPT 4 à 10 °/₀), la condensation d'un halogéno-propargylique sur un acétylure sodé ne se fait pas, bien que le dérivé halogéné soit consommé. Par contre la même réaction se fait avec d'excellents rendements si on utilise un halogénure d'alcoyle ou un halogéno-allylique.

L'utilisation d'un dérivé saturé pour la formation de la liaison carbone-carbone en milieu HMPT est bien connue / 26 /, par contre, l'utilisation d'un halogénure allylique en milieu HMPT n'est pas satisfaisante / 41 /. En opérant avec le THF comme co-solvant, la réaction devient possible sans que nous ayons pu expliquer qu'il y ait une telle différence de comportement entre les dérivés de types allylique et propargylique, les réactivités de ces composés étant voisines.

Tous les essais que nous avons réalisés à partir de bromo-octane ou de bromo-octène ont été poursuivis : la semi-hydrogénation de la triple liaison a été faite par hydroboration ou par voie catalytique, tandis qu'une partie des produits était hydrogénée jusqu'à saturation et hydrolysée : l'acide stéarique ainsi libéré a pu être identifié et dosé en CPV (ou le n-octadécane lorsque l'acétylénique de départ était le décyne-1).

Les résultats ainsi obtenus nous ont permis de commencer les essais traceurs.

Partie Expérimentale

1 - N-N diméthyl-linoléamide

1.1 - Chromatographie en phase vapeur du linoléate de méthyle

L'acide à contrôler (prises d'essais de 100 mg environ) est chauffé à reflux du méthanol pendant 30 minutes (10 cm^3 de méthanol anhydre saturé par HCl). Les temps de rétention relatifs mesurés des esters méthyliques d'acides gras sont les suivants :

Esters méthyliques	15 °/₀ DEGS, 3 °/₀ H_3PO_4 (220°)	Carbowax 20 000 (220°)
Acide palmitique	0,61	0,54
Acide stéarique	1,00	1,00
Acide oléïque	1,16	1,09
Acide élaïdique	1,16	1,09
Acide linoléïque	1,49	1,34
Acide stéarolique	1,84	1,64

1.2 - N-N diméthyl-linoléamide (46)

8,8 g d'acide linoléïque (36) et 30 cm^3 de $SOCl_2$ sont chauffés 2 heures à reflux, le chlorure de thionyle en excès est distillé, on reprend par 150 cm^3 d'éther anhydre, et on effectue un bulle à bulle de diméthylamine jusqu'à basicité de la solution (consommation : 13,5 g soit 0,29 M).

La solution éthérée est lavée à l'eau, par 4 fois 50 cm^3 d'une solution saturée de carbonate de sodium, de nouveau à l'eau. On récupère 8,8 g de $\underline{\underline{46}}$ qui ne contiennent plus d'acide libre (rendement : 91 °/₀).

1.3 - Hydrolyse de $\underline{\underline{46}}$

4,1 g de $\underline{\underline{46}}$, 5,6 g de KOH dans 70 cm^3 d'éthanol et 30 cm^3 d'eau (potasse alcoolique 1 N) sont chauffés 3 heures à 90-95°. Après extraction on recueille 3,65 g de $\underline{\underline{36}}$ (rendement : 96 °/₀).

1.4 - Contrôles

Les spectres I R sont réalisés entre deux faces de NaCl, pour les spectres U V le produit est en solution dans le cyclohexane (0,47 g/l) dans des cuves de 1 cm d'épaisseur, les spectres RMN sont réalisés à 60 MHz, sans solvant.

2 - N-N diméthyldécyne-9 amide

2.1 - 100 g (0,448 mole) d'acide ω-bromo caprylique (SAPON LABS) dans 120 g de $SOCl_2$ conduisent au chlorure d'acide. L'amidation dans l'éther anhydre consomme 52 g de diméthylamine. Après lavages de la solution éthérée (eau, HCl, Na_2CO_3, eau) on recueille 114 g d'une huile fortement colorée. La distillation s'effectue sans paliers bien nets, les produits distillent de 106° à 137° sous 1 5.10^{-2} mmHg. On recueille 96 g de produit blanc.

2.2 - L'acétylure de lithium est préparé dans 800 cm^3 de NH_3 liquide à partir de 10 g de lithium. L'amide bromé est introduit dans 300 cm^3 de THF (et 25 cm^3 de HMPT). Après une nuit sous agitation et évaporation de l'ammoniac, on passe en milieu acide par HCl 2.N et on extrait. On recueille 75 g de produits bruts.

Distillation : les produits passent de 113° à 118° sous 0,3 mm.

Le résidu est recristallisé 4 fois dans l'acétone jusqu'à F = 102-103° (4,5 g).

- Analyse $C_{10}H_{17}NO$:	Calculé °/₀ :	C	71,8	H	10,3	N 8,4
	Trouvé °/₀ :		70,8		11,1	8,2

2.3 - Les fractions sont rassemblées (70 g) : l'hydrolyse est faite dans 250 cm^3 d'éthanol, 250 cm^3 d'eau et 56 g de potasse pendant 3 heures à reflux. Après évaporation du solvant, on reprend à l'éther et on lave la solution à l'acide puis à l'eau. Une partie (500 mg) est hydrogénée sur platine Adams et on identifie le produit de réduction à l'acide caprique en CPV.

Distillation : 4 fractions passent au même palier : 102-104° (sous 5.10^{-2} mm).

L'acide décyne-9 oïque ($\underline{\underline{40}}$) recristallisé dans un mélange acétone, eau, a un point de fusion de 24-25°C.

- Analyse $C_{10}H_{16}O_2$:	Calculé °/₀ :	C	71,3	H	9,6	
	Trouvé °/₀ :		71,2		9,8	

2.4 - 38 g de $\underline{\underline{40}}$ donnent avec 110 g de $SOCl_2$ le chlorure d'acide. Après distillation du chlorure de thionyle on fait barboter la diméthylamine dans la solution éthérée du chlorure d'acide (consommation 35 g, soit 0,78 mole). Après traitement habituel, on recueille 42,1 g de produit brut.

Distillation : sous 0,1 mm le produit passe à 116-118°.

On recueille 26 g de produit (n_D^{20} = 1,4733 et F = 20-22°).

- Analyse $C_{12}H_{21}NO$: Calculé °/₀ : C 73,7 H 10,8 N 7,0
Trouvé °/₀ : 73,5 11,1 7,2

3 - Bromo-1 octyne-2 (39)

3.1 - A 1 195 g HBr 48 °/₀ (807 cm^3) et 341 g (188 cm^3) de H_2SO_4 concentré, refroidis dans un bain de glace, on ajoute lentement et sous agitation, 500 g (613 cm^3) d'alcool amylique normal, l'introduction terminée on rajoute 57 g (32 cm^3) de H_2SO_4 concentré. Après 3 heures de reflux, les produits sont distillés et on obtient deux phases : après décantation le bromure d'amyle est lavé 2 fois par 100 cm^3 de H_2SO_4 concentré, 3 fois 100 cm^3 H_2O, 2 fois Na_2CO_3 à 5 °/₀ et enfin, 2 fois 100 cm^3 H_2O. Après séchage sur $CaCl_2$ et filtration, on recueille 767 g de produit (89,5 °/₀). Le bromure est distillé (Eb_{750} = 127°C), on recueille 631 g (82 °/₀).

3.2 - Préparation du (propyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne (44)

L'alcool propargylique est distillé à pression normale, les deux premières fractions constituent l'azéotrope, l'alcool passe à 111-113°C (n_D^{21} = 1,4310).

Le dihydropyranne est passé sur une colonne de tamis moléculaire et d'alumine basique d'activité 1 puis distillé (Eb_{760} = 85°, n_D^{20} = 1,4395).

A 298 g de propynol (5,32 moles) et 0,5 cm^3 d'HCl concentré, refroidis à 0°, on ajoute goutte à goutte 447 g de dihydropyranne (5,32 moles). La réaction est très exothermique. Après 2 heures sous agitation, on ajoute 2 cm^3 de lessive de soude et on agite fortement.

Le produit est distillé sous vide partiel (Eb_{20} = 77-78°, n_D^{21} = 1,4560, Litt. : Eb_{25} = 78-79° et n_D^{20} = 1,4570 / 73 /).

On recueille 546,5 g de $\underline{\underline{44}}$ (73,5 °/₀).

3.3 - Préparation de l'octyne-2 ol-1 ($\underline{\underline{38}}$)

$NaNH_2$ est préparé dans 2,5 litres de NH_3 liquide à partir de 88 g de sodium et 1 g de nitrate ferrique. $\underline{\underline{44}}$ est introduit dans 500 cm^3 d'éther anhydre. Après 1 heure de réaction on introduit goutte à goutte le bromure d'amyle et on laisse à la température ambiante pendant la nuit. La solution éthérée est lavée à l'eau (2 fois 100 cm^3), on ajoute 3 g d'acide p-toluène sulfonique et on laisse sous agitation pendant 3 heures. La solution éthérée est lavée par $NaHCO_3$ 5 °/₀, à l'eau et séchée). On recueille 50,4 g d'octynol après distillation ($Eb_{0,1}$ = 56-57°, n_D^{21} = 1,4555).

Spectre RMN (60 MHz, sans solvant) :

3 protons CH_3 à 52 cps, 6 protons $-CH_2-$ à 82 cps, 2 protons CH_2 déblindés (en α de C ≡C) à 130 cps, 2 protons $-CH_2-$ de $\equiv C-CH_2-O$ avec un déblindage considérable à 246 cps et le proton hydroxyle à 280 cps.

- Analyse $C_8H_{14}O$:	Calculé °/₀ :	C 76,14	H 11,18
	Trouvé °/₀ :	76,49	11,48

3.4 - Préparation du bromo-1 octyne-2 ($\underline{\underline{39}}$)

A 50 g de $\underline{\underline{38}}$ dans 100 cm^3 d'éther anhydre et 3,3 g de pyridine fraîchement distillée sur baryte on ajoute lentement 14 cm^3 de PBr_3, puis on chauffe 3 heures à 60°. La solution est lavée par HCl N, Na_2CO_3 5 °/₀, eau et séchée. On recueille 68 g de $\underline{\underline{39}}$ après distillation (Eb_{11} = 87-88°, n_D^{20} = 1,4920).

- Analyse $C_8H_{13}Br$: Calculé °/₀ : Br 42,21
Trouvé °/₀ : 42,25

Spectre RMN (60 MHz, sans solvant) :

3 protons $-CH_3$ à 54 cps, les 6 protons $-CH_2-$ à 85 cps, 2 protons CH_2 déblindés à 132 cps ($CH_2-C\equiv C$) et le multiplet de 2 protons considérablement déblindés à 233 cps ($\equiv C-CH_2-Br$).

Le contrôle de pureté de l'octynol est fait en CPV sur Carbowax 6 000 (120°).

4 - Essais de semi-réduction catalytique

4.1 - Préparation du catalyseur de LINDLAR / 80 /

A 21 g de $CaCO_3$ en suspension dans 200 cm^3 d'eau on ajoute une solution de 4 g de $PdCl_2$, 2NaCl dans 25 cm^3 d'eau. Le mélange est chauffé sous agitation à 80° pendant 10 minutes et hydrogéné à la pression atmosphérique normale jusqu'à absorption complète d'hydrogène (2 heures). Le précipité est filtré, abondamment rincé à l'eau et essoré puis remis en suspension dans 250 cm^3 d'eau, on lui ajoute 2,1 g de $Pb(CH_3COO)_2$, $3H_2O$ dans 50 cm^3 d'eau. On agite 10 minutes à température ambiante puis 40 minutes à ébullition. Après refroidissement, le précipité est filtré, lavé à l'eau et essoré. On sèche une nuit au dessicateur. Poids de catalyseur : 22,4 g (6,5 °/₀ de palladium).

4.2 - Préparation du palladium sur sulfate de baryum / 89 /

A une solution de 15 g de Na_2SO_4 dans 200 cm^3 d'eau sont ajoutés sous agitation 21 g de $BaCl_2$, $2H_2O$ dans 200 cm^3 d'eau. La solu-

tion est chauffée 1 heure à 80° et filtrée. On lave à l'eau chaude jusqu'à ce que les eaux de lavage aient un test négatif avec $AgNO_3$. Le précipité est remis en suspension dans 300 cm^3 d'eau avec 1 cm^3 de solution de formaldéhyde à 37 °/₀ et chauffé à 80°. On ajoute 2,9 g de $PdCl_2$, 2NaCl et 1,7 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré dans 20 cm^3 d'eau.

Après 1 heure d'agitation la solution est neutralisée par NaOH N et on laisse encore 1 heure au bain-marie. Le précipité est filtré, lavé par 1 litre d'eau en fractions de 100 cm^3, essoré et séché une nuit au dessicateur.

Poids de catalyseur : 19 g (5,5 °/₀ de palladium).

4.3 - Description d'un essai-type d'hydrogénation

Le catalyseur est pesé au milligramme près (environ 0,25 g pour 1 g de substrat), compte tenu de ce poids et de la proportion de quinoléine que l'on désire (rapport Q/L) : on pèse une quantité exacte de quinoléine prélevée avec un tube capillaire.

Le mélange du catalyseur et de son poison est réalisé dans un ballon de 100 cm^3, dans 20 cm^3 d'acétate d'éthyle.

Le catalyseur est hydrogéné sous agitation à la pression atmosphérique normale (l'absorption d'hydrogène est toujours insignifiante). Après introduction du substrat, on lit l'absorption d'hydrogène sur une colonne en verre graduée.

Les produits de la réduction sont analysés en CPV sur Carbowax 20 000 (10 °/₀) à 140°. Les temps de rétention relatifs sont : n-décyne-1 : 1,00 , n-décène-1 : 0,48 et n-décane : 0,36.

4.4 - Cinétique de la semi-réduction (figure 21)

Essai A : 631 mg d'octyne-2 ol-1, 250 mg de catalyseur,
62,5 mg de quinoléïne

Essai B : 631 mg d'octyne-2 ol-1, 250 mg de catalyseur,
95 mg de quinoléïne

Essai C : 631 mg d'octyne-2 ol-1, 250 mg de catalyseur,
110 mg de quinoléïne

Le volume d'hydrogène absorbé en fonction du temps pour chacun des trois essais est reporté dans le tableau page 192. La consommation théorique d'hydrogène est de 123 cm^3.

5 - Semi-réductions par hydroboration

5.1 - Purification des matières premières

5.11 - Le "diglyme" (diméthyléther du diéthylène glycol) est laissé 24 heures sur hydrure de calcium finement pulvérisé en caisson d'azote, puis distillé sur $LiAlH_4$ (Eb_{18} = 65-66° , n_D^{20} = 1,4095).

5.12 - L'éthérate de trifluorure de bore est distillé sous azote et sur hydrure de calcium (Eb_{750} = 124-125° , n_D^{21} = 1,3475).

5.13 - Le borohydrure de sodium est dosé après action sur une solution titrée d'iodate de potassium / 92 / selon :

$$3\ BH_3 + 4\ IO_3 \longrightarrow 4\ I + 3\ H_2BO_3 + 3\ H_2O$$

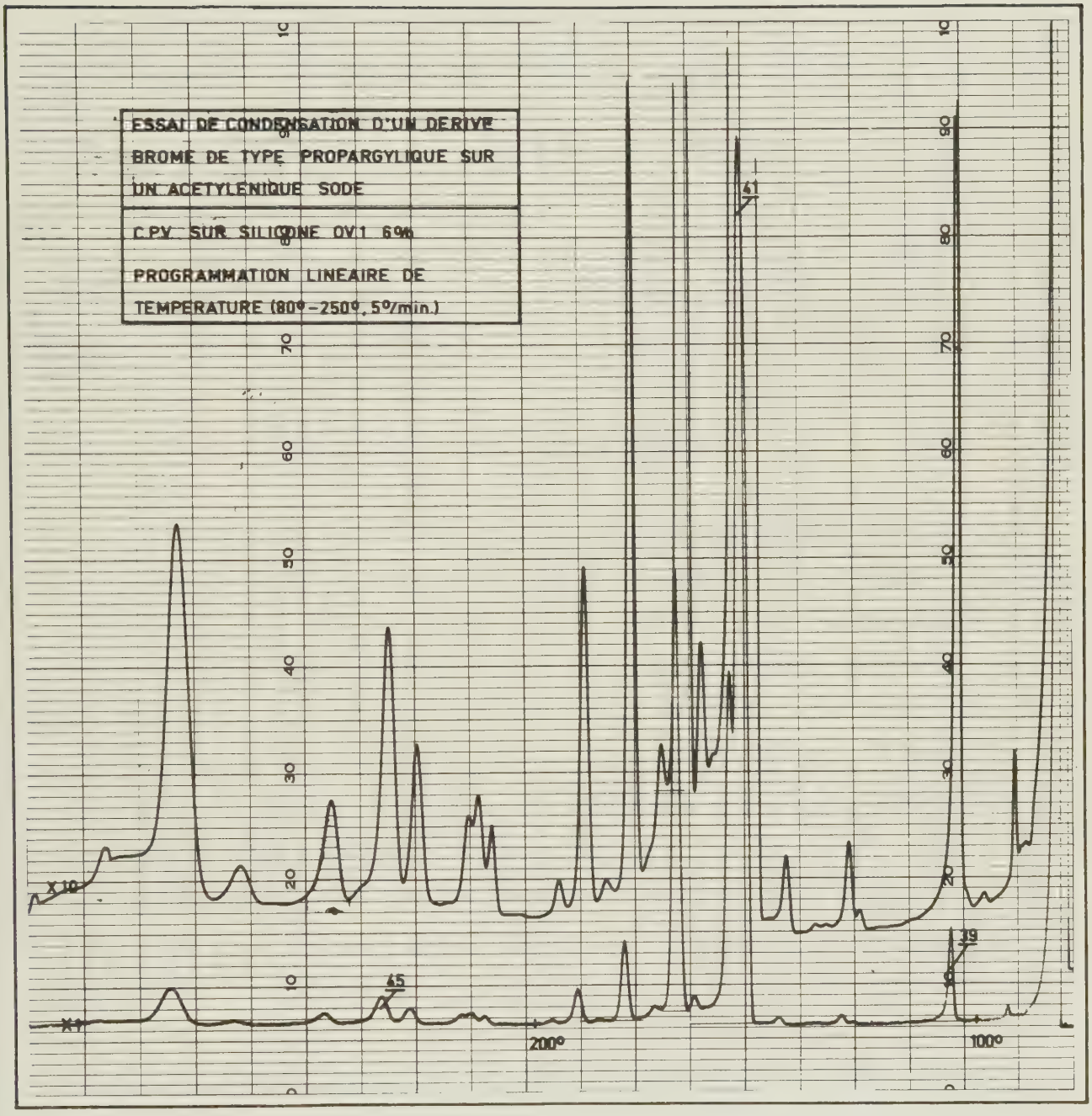

ESSAI DE CONDENSATION D'UN DERIVE BROME DE TYPE PROPARGYLIQUE SUR UN ACETYLENIQUE SODE
C.P.V. SUR SILICONE OV1 6%
PROGRAMMATION LINEAIRE DE TEMPERATURE (80°-250°, 5°/min.)
X10
X1
45
41
39
200°
100°

FIGURE 22

Cinétique de l'absorption d'hydrogène au cours de la semi-hydrogénation d'une triple liaison

Temps	Essai A	Essai B	Essai C
5'	5	8	1
10'	14	11	2
15'	34	15	4
20'	110	22	6
25'	118	28	7
30'	120	34	9
45'	124	53	15
1 h	128	84	17
1 h 15'	130	116	19
1 h 30'	132	124	23
1 h 45'	134	130	27
2 h	134	130	34
3 h	-	-	53
4 h	-	-	95
4 h 30'	-	-	111
5 h	-	-	118
5 h 15'	-	-	120
5 h 30'	-	-	121
5 h 45'	-	-	122
6 h	-	-	123

L'iodate en excès est dosé sous forme d'iode après action d'une solution acide d'iodure de potassium :

$$KIO_3 + 5\ IK + 3\ H_2SO_4 \longrightarrow 3\ K_2SO_4 + 3\ I_2 + 3\ H_2O$$

$$3\ I_2 + 6\ Na_2S_2O_3 \longrightarrow 6\ INa + 3\ Na_2S_4O_6$$

Les dosages effectués sur $NaBH_4$ commercial (FLUKA, SCHUSCHARDT) indiquent une pureté de l'ordre de 82 °/₀ (séries de cinq dosages, moyenne de 81,8 et 82 °/₀, écart-type : 1,05 et 1,10).

5.14 - Solution de $NaBH_4$ dans le diglyme

Le borohydrure est tout d'abord recristallisé dans le diglyme / 93 / : 12 g de $NaBH_4$ commercial à 82 °/₀ sont agités 1 heure à 60° dans 150 cm^3 de diglyme fraîchement distillé : la dissolution n'est pas totale, on laisse décanter une nuit et le liquide surnageant est refroidi à - 5°/- 10° dans un ballon bouché : le borohydrure solvaté précipite sous forme d'aiguilles : on laisse décanter, les cristaux sont essorés en caisson d'azote et séchés la nuit au dessicateur : on recueille 7,5 g de $NaBH_4$ cristallisé à 98,5 °/₀ (série de 5 dosages, moyenne 98,46 °/₀ , écart-type : 0,70). La solubilité théorique du borohydrure dans le diglyme / 93 / est de 0,9 M/l à 20° et 1,26 M/l à 25°, soit environ 4 °/₀ en poids à température ambiante.

A 100 cm^3 de diglyme fraîchement distillé, on ajoute 2 g de $NaBH_4$ à 98,5 °/₀. Après 24 heures d'agitation, on laisse décanter une nuit, la solution est isolée et le borohydrure est dosé : on obtient une solution à 0,369 mM/cm^3.

5.2 - Description d'un essai-type d'hydroboration

A 12 cm^3 de la solution précédente (4,43 mM de $NaBH_4$), sont ajoutés sous azote 842 mg de méthyl-2 butène-2 (12,0 mM, quantité stoechiométrique : 11,82 mM), puis 852 mg de Et_2OBF_3 (6,0 mM, quantité stoechiométrique : 5,91 mM) dissous dans 10 cm^3 de diglyme sont ajoutés goutte à goutte en 1 heure à la solution refroidie à 0°.

Le décyne-1 (415 mg soit 3,0 mM) est introduit dans 5 cm^3 de diglyme, la réaction se poursuit 1 heure à 0° puis la nuit à température ambiante. On ajoute 6 cm^3 d'acide acétique : la température s'élève d'environ 2°, tandis qu'on observe un léger dégagement gazeux.

La solution est reprise par 250 cm^3 d'éther est lavée par 10 fois 50 cm^3 d'eau, par HCl N/10, $NaHCO_3$ 5 °/₀ et à l'eau.

On recueille 560 mg de produits, le décène-1 est dosé par étalon interne (n-décane) en CPV sur "Carbowax 20 000" à 140° : on trouve un rendement approximatif de 75 °/₀. Dans le mélange brut après extraction, on trouve environ 100 à 140 mg de diglyme, soit 25 °/₀ en poids. Les pertes de décène-1 s'expliquent par les difficultés d'extraction : le produit étant sans doute en partie éliminé en même temps que le diglyme.

D'autres essais conduits dans les mêmes conditions ont donné des rendements pour la semi-réduction de 70 à 80 °/₀. Le décène-1 ou le N-N diméthyl décène-9 amide obtenu n'étaient jamais contaminés de dérivés acétyléniques ou saturés.

6 - Condensation d'un halogénure d'alcoyle et d'un acétylénique sodé

La méthode expérimentale est rigoureusement celle qui fut utilisée pour la méthylation du dérivé sodé du N-N diméthylundécyne-10 amide. L'ammoniac est séché sur sodium et la métallation se fait la première journée dans NH_3 et le THF. L'ammoniac est évaporé la nuit et après dégazage soigné de la solution, on introduit le dérivé halogéné en solution dans le THF. Le HMPT est ensuite introduit goutte à goutte dans la solution (l'appareillage utilisé est décrit figure 11, page 94).

L'analyse des produits de la réaction se fait par CPV en deux temps :

a) Température isotherme de l'ordre de 250° sur "Carbowax 20 000" et "Silicone OV_1" pour détecter la présence du diyne ou de l'enyne et après hydrogénation pour confrontation avec le témoin saturé (octadécane ou diméthylstéaramide).

b) Analyse sur les mêmes phases en programmation linéaire de température de 80 à 250° à raison de 5°/min. puis température isotherme (250°). Cette méthode permet de voir les produits les plus légers qui en isotherme sortent pratiquement avec le solvant (un chromatogramme obtenu avec cette méthode est reproduit en figure 22, page 180).

6.1 - Iodo-1 octyne-2

A 13,6 g de bromo-1 octyne-2 (39) dans 200 cm^3 d'acétone on ajoute 25,5 g de INa déshydraté par chauffage à 120° sous vide dynamique. La solution est chauffée une nuit à reflux, on distille l'acétone, on reprend à l'éther. La solution est lavée à l'eau, au thiosulfate et à l'eau, séchée sur $MgSO_4$. On recueille 16,6 g d'un produit jaune qui n'est pas distillé.

6.2 - Bromo-1 octène-2 (51)

Il est obtenu à partir de l'alcool correspondant. 5 g de catalyseur de LINDLAR et 1,95 g de quinoléïne (Q/L = 0,39) sont hydrogénés dans 25 cm^3 d'hexane : après absorption de 15 cm^3 d'hydrogène, 25,2 g d'octyne-2 ol-1 (38) sont hydrogénés dans 20 cm^3 d'hexane : la consommation théorique d'hydrogène est de 4,85 litres (après correction de température et de pression). Après 15 heures l'absorption cesse pratiquement (consommation : 4,78 litres d'hydrogène, soit une vitesse moyenne de 5,32 cm^3/ min.). La solution est filtrée sur filtre "Millipore" (téflon 5µ) et lavée par 2 fois 50 cm^3 d'HCl 2N. On recueille 25,4 g d'alcool 54 .

Le spectre RMN de 54 à 60 MHz sans solvant (figure 20, page 174) montre à 120 cps les protons d'un méthylène déblindé (CH_2-C=C), à 241 cps : les protons du type C=C-CH_2-O moins déblindés que dans le cas de 38 (246 cps) et enfin les protons de la double liaison en multiplet à 321 cps (5,35 ppm).

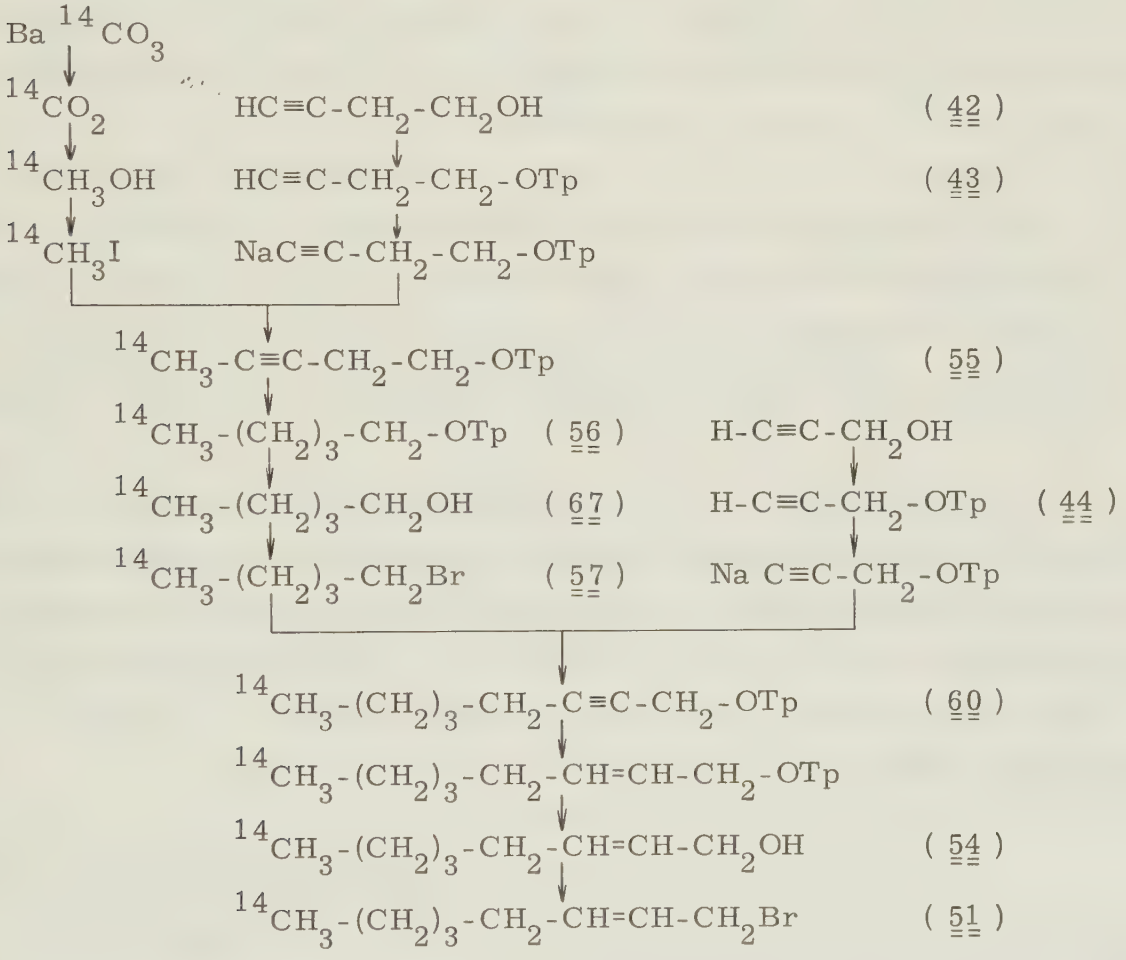
A 25 g de 54 dans 80 cm^3 d'éther anhydre et 1,7 g de pyridine distillée sur potasse, on ajoute lentement 8 cm^3 de PBr_3 et on chauffe 2 heures à 60°. La solution éthérée est lavée à l'acide, au carbonate et à l'eau. On recueille après distillation (Eb_{18} = 88-89° , n^{21}_D = 1,4910) 24 g de 51 .

- Aanalyse $C_8H_{15}Br$:	Calculé °/₀ :	C 50,26	H 7,92	Br 41,82
	Trouvé °/₀ :	50,61	7,66	41,73

E. ESSAIS TRACEURS DE SYNTHESE DE L'ACIDE LINOLEIQUE ^{14}C-18

- Introduction

L'intermédiaire nécessaire de cette synthèse telle que nous l'avons décrite est le bromo-1 octène-2 ^{14}C-8 et que l'on prépare de la façon suivante :



Les essais de mise au point des différentes étapes ont été réalisés avec des produits à faible activité spécifique. Les deux premiers essais traceurs nous ont permis de constater qu'un certain nombre de

réactions ne se faisaient qu'avec de mauvais rendements, ainsi avons-nous été amenés à apporter un certain nombre de modifications au schéma précédent et qui font l'objet d'un second paragraphe. Enfin, les derniers essais traceurs nous ont permis d'obtenir $\underline{\underline{51}}$ ^{14}C-8.

1 - Les deux premiers essais traceurs

1.1 - La condensation de l'iodure de méthyle sur le dérivé sodé du (butyne-3' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne ($\underline{\underline{43}}$) se fait en milieu THF à 10 °/₀ de HMPT selon la méthode que nous avons préconisée. Les rendements radiochimiques en (pentyne-3' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne ($\underline{\underline{55}}$) par rapport à $I^{14}CH_3$ ont été respectivement de 76,7 °/₀ et de 44,8 °/₀ .

Dans le second essai, une partie importante de l'activité (environ 25 °/₀) se retrouve dans la phase aqueuse sans qu'il ait été possible de la récupérer : les produits correspondants n'ont pu être identifier et nous n'avons pas trouvé d'explications satisfaisantes à cette perte d'activité.

1.2 - L'hydrolyse de l'éther tétrahydropyrannique du pentanol ^{14}C-5 ($\underline{\underline{56}}$) est en général incomplète. En effet, la formation de ces éthers comme leur hydrolyse est catalysée en milieu acide : nous avons dû réaliser plusieurs tentatives d'hydrolyse successives et avec différents acides (H_2SO_4, HCl, acide p-toluène sulfonique) avant d'obtenir le pentanol ^{14}C-5 avec un rendement acceptable.

Une bonne méthode de clivage de ces éthers consiste à effectuer une alcoolyse par l'éthanol ou le méthanol, catalysée par l'acide p-toluène sulfonique. Ainsi NIGAM et WEEDON / 69 / ont pu récupérer quantitativement l'octadiyne-2,5 ol-1 de son éther tétrahydropyrannique.

La méthode est d'un emploi aisé pour les alcools à point d'ébullition élevé puisqu'on peut chasser facilement le solvant sans pertes de produit : mais dans le cas de l'alcool amylique, la séparation de quelques millimoles de produit de quelques millilitres de solvant risque d'imposer une purification délicate.

1.3 - La bromuration de l'alcool amylique par PBr_3 dans l'éther anhydre et la pyridine s'est avérée également délicate en raison précisément du fait que le séchage de la solution éthérée de l'alcool est difficile et nous avons été amenés à recommencer cette réaction. La bromuration s'effectue avec un rendement radiochimique de l'ordre de 70 °/₀ .

1.4 - Le bromo-1 pentane ^{14}C-5 est obtenu après extraction en solution dans l'éther que l'on doit évaporer puisque la condensation ultérieure sur le dérivé sodé du (propyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne (44) s'effectue dans le THF. De plus, 44 doit être parfaitement anhydre. L'évaporation de l'éther si elle est réalisée sans précautions, provoque des pertes importantes de bromure d'amyle en raison de sa tension de vapeur qui n'est pas négligeable à température ambiante. Ces pertes ont pu être diminuées en évaporant l'éther sous vide contrôlé, et en travaillant à suffisamment basse température (à - 20° l'éther a une tension de vapeur de 61 mm).

Le séchage du bromure peut s'effectuer en le faisant passer sur une colonne de tamis moléculaire (3 Å) et en le transférant sous vide dans un tube à sceller.

1.5 - Les résultats de ces deux premiers essais ont été relativement décevants puisqu'au stade bromo-1 pentane ^{14}C-5 (57) les rendements radiochimiques n'étaient que de l'ordre de 15 à 30 °/₀ . L'ensemble de ces résultats a été rassemblé dans le Tableau XIV.

TABLEAU XIV

Rendements obtenus en bromo-1 pentane ^{14}C-5,

Essais traceurs 1 et 2

Stade	Essai traceur 1		Essai traceur 2	
	Activité (mCi)	Rendement °/₀	Activité (mCi)	Rendement °/₀
a) $Ba^{14}CO_3$	-	-	11,16	-
b) $I^{14}CH_3$	2,00	100	7,10	100
c) 55 ^{14}C-5	1,53	76,7	3,18	44,8
d) 56 ^{14}C-5	1,50	75,0	3,12	43,9
e) Pentanol ^{14}C-5				
1er essai	1,44	72,0	2,82	39,7
2ème essai	1,38	69,0	-	-
f) 57 ^{14}C-5				
1er essai	1,00	50,0	2,02	28,5
2ème essai	0,76	38,0	1,54	21,6
g) 57 ^{14}C-5 sans solvant anhydre	0,62	31,0	1,10	15,5

1.6 - Nous avons alors cherché une amélioration possible de cette méthode de synthèse : le passage de l'alcool au bromure se faisant avec un rendement moyen de 42 °/₀ avec des réactions pourtant éprouvées, nous avons choisi d'utiliser un autre dérivé qui aurait un groupement partant aussi électronégatif que le brome et qui serait beaucoup moins volatil,

donc plus aisément purifiable ; par exemple, un p-toluène sulfonate (tosylate) d'amyle. La mise au point de l'alcoolyse des éthers tétrahydropyranniques et la tosylation de l'alcool amylique font l'objet du second paragraphe.

Partie Expérimentale

1 - Matières premières

1.1 - Butyne-3 ol-1 (42) (FARCHAN)

Le produit est distillé sous azote, $Eb_{743} = 128,5°$, $n_D^{21} = 1,4410$.

1.2 - (butyne-3' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne (43)

A 140,2 g de 49 , dans un ballon d'un litre refroidi dans un bain de glace et 0,5 cm^3 d'acide chlorhydrique sont ajoutés goutte à goutte 168,2 g de dihydropyranne préalablement déperoxydé sur alumine basique. On ajoute quelques pastilles de KOH et on distille sous pression réduite : on recueille 241 g de 43 (78 °/₀), $Eb_{20} = 86-87°$, $n_D^{21} = 1,4565$.

Spectre RMN (60 MHz, sans solvant) : 6 protons CH_2- du cycle à 94 cps, 1 triplet du proton acétylénique à 125 cps, 2 protons méthylène déblindé en α de C≡C (multiplet) vers 140 cps, 4 protons de type CH_2-O de 190 à 230 cps (déblindage plus intense dû à l'hétéroatome), 1 proton considérablement déblindé de type -O-CH-O- à 270 cps. On constate que, par rapport à 44 , un méthylène supplémentaire en β de la

triple liaison, par son effet d'écran, augmente le blindage des protons en α de la triple liaison et du proton acétylénique et par conséquent, déplace leurs pics de résonance vers les champs croissants (figure 23).

2 - Essais traceurs

2.1 - (pentyne-3' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne ^{14}C-5' ($\underline{\underline{55}}$)

a) 2 mCi de $I^{14}CH_3$ à 18 mCi/mM (C. M. M. 85) sont dilués avec 495 mg de ICH_3 inactif, séché sur P_2O_5 : on obtient 3, 55 mM de $I^{14}CH_3$ d'activité spécifique 0, 546 mCi/mM.

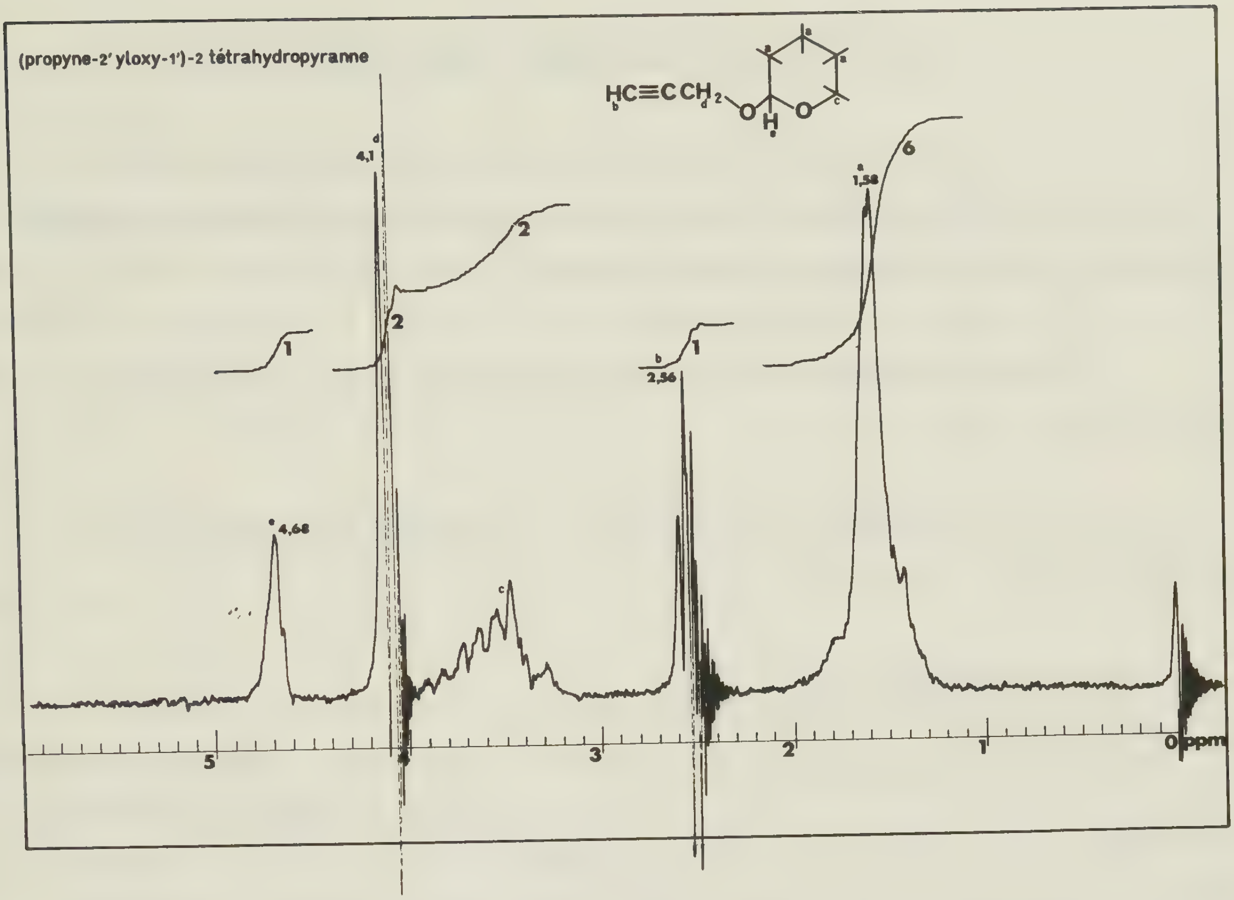
- $\underline{\underline{43}}$: 665 mg (4, 31 mM), sodium : 99 mg (4, 32 mM) et nitrate ferrique : 4 mg dans 75 cm^3 THF, et après transfert de $I^{14}CH_3$: 6 cm^3 de HMPT.

- Après réaction, évaporation du THF et extraction, on recueille 1, 534 mCi. Analyse CPV : 1 seul pic actif (silicone OV_1, 6 °/$_o$ et Carbowax 20 000 15 °/$_o$).

b) A partir de 1, 6800 g de $Ba^{14}CO_3$ à 1, 31 mCi/mM (activité spécifique contrôlée par spectrométrie de masse), soit 8, 51 mM comptant 11, 16 mCi, on obtient 5, 42 mM (7, 10 mCi) pour un rendement de 63, 6 °/$_o$. Le comptage de la solution de TFTP et THFA donne 3, 4 mCi que l'on ne peut pas isoler, même en tirant sous vide dynamique.

- $\underline{\underline{43}}$: 925 mg (6, 16 mM), Na : 133 mg (5, 80 mM) et nitrate ferrique 9, 8 mg, THF : 75 cm^3 et HMPT : 5 cm^3.

- Après évaporation du THF et extraction, on recueille 3, 18 mCi de $\underline{\underline{55}}$, 1, 41 mCi dans la phase aqueuse et 0, 58 mCi transféré à la rampe après réaction et fixé sur diméthylaniline (récupération totale : 5, 17 mCi soit 72 °/$_o$).


(propyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne
4,68
4,1
2,56
1,58
0 ppm

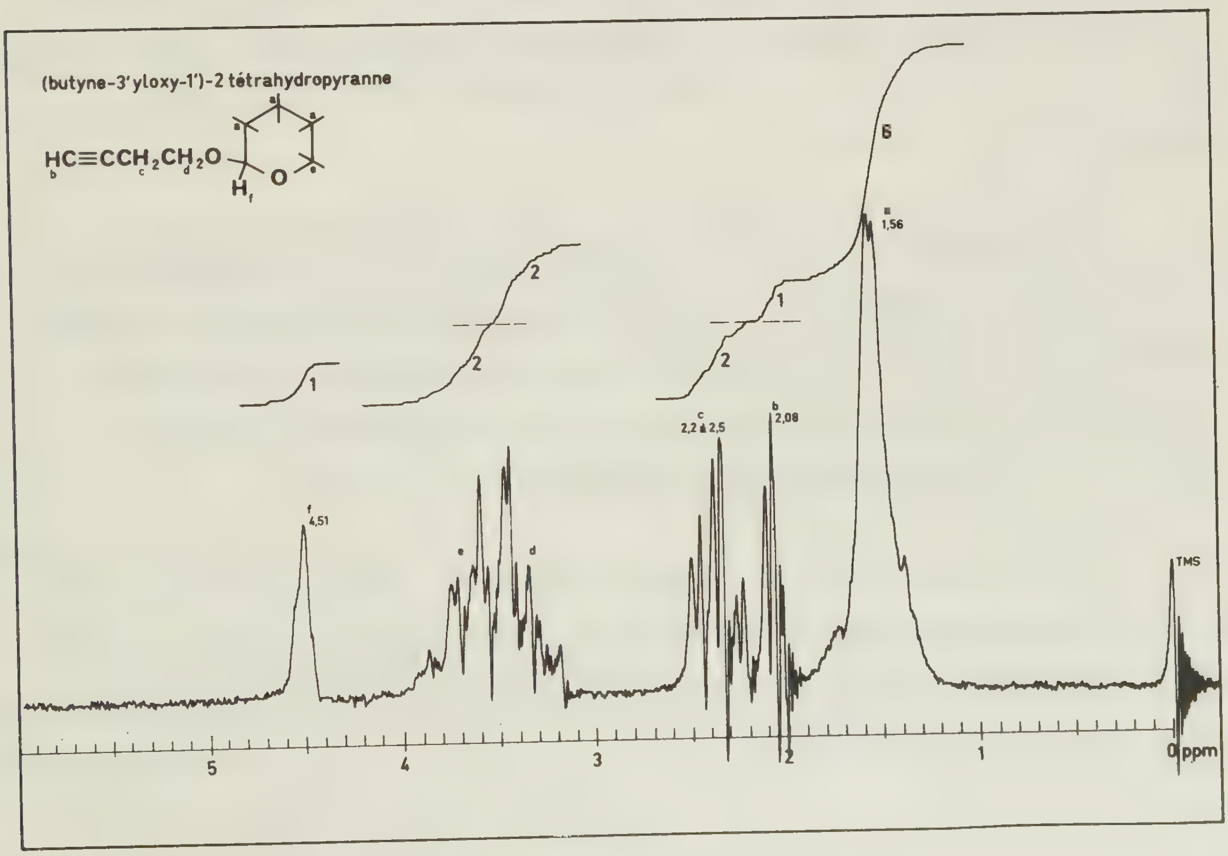

(butyne-3' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne
4,51
2,2 à 2,5
2,08
1,56
TMS
0 ppm

FIG. 23

2.2 - Pentyloxy-2 tétrahydropyranne ^{14}C-5' (56)

La solution éthérée de 55 est séchée sur Na_2SO_4 et filtrée. L'hydrogénation est effectuée à température ambiante et pression atmosphérique normale (PtO_2 Adams) et dans l'éther.

Les consommations d'hydrogène sont respectivement de 138 cm^3 et 116 cm^3.

La solution éthérée est filtrée : on obtient 3,122 et 1,500 mCi de 56 ^{14}C-5'.

2.3 - Pentanol-1 ^{14}C-5 (67)

a) A la solution éthérée (40 cm^3) on ajoute 1 g d'acide p-toluène sulfonique. Après 4 heures de reflux, on ajoute 20 cm^3 de KOH N et après agitation on extrait une nuit dans un extracteur liquide-liquide. On recueille 1,441 mCi de produits analysés en CPV sur silicone OV_1 à 6 °/₀ et "Carbowax 6 000" à 10 °/₀ : on obtient un mélange d'éther et d'alcool à environ 15 °/₀ de ce dernier.

On ajoute à la solution éthérée 20 cm^3 d'acide sulfurique à 25 °/₀ en volume (environ 9N) et on laisse une nuit sous agitation. La phase aqueuse est décantée et après lavage de la solution éthérée on récupère 1,380 mCi de produits à environ 95 °/₀ d'alcool libre. La solution est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée à environ 25 cm^3.

b) On ajoute à 55 cm^3 de solution éthérée : 30 cm^3 de H_2SO_4 25 °/₀. Après une nuit sous agitation on décante la phase aqueuse, l'éther est lavé à l'eau, séché sur $MgSO_4$, filtré et concentré à 20 cm^3 : on récupère 2,822 mCi d'alcool à 90-95 °/₀ .

2.4 - Bromo-1 pentane ^{14}C-5 (57)

a) 1,5 cm^3 de PBr_3 est ajouté sous azote à la solution éthérée de pentanol en près d'une heure. La réaction est laissée 4 heures et PBr_3 est décomposé à l'eau. Après neutralisation et extraction, on recueille 1,003 mCi et 0,160 mCi dans la phase aqueuse. Analyse CPV sur Carbowax 1 540, 10 °/₀, 60° et silicone OV_1, 6 °/₀, 50° : on trouve 15 °/₀ seulement de 57 .

- La solution éthérée est séchée sur $MgSO_4$ et filtrée. On ajoute sous azote 3 cm^3 de PBr_3 en 1 heure et on chauffe 3 heures à 50°.

PBr_3 en excès est décomposé : après neutralisation par NaOH 4N, extraction et lavage, on recueille 0,762 mCi de 57 ^{14}C-5 à environ 90 °/₀ de pureté radiochimique.

- 728 mg de 57 inactif dans 40 cm^3 d'éther sont refroidis à 0° : l'éther est chassé sous vide partiel (30 mm), on recueille 555 mg de 57 soit 24 °/₀ de pertes.

- La solution éthérée de 57 ^{14}C est dans un ballon de 250 cm^3 adapté sur la rampe à vide par l'intermédiaire d'un tube en U contenant du tamis moléculaire 3 Å préalablement régénéré. La solution est refroidie à - 25° et l'éther est évaporé par les by-pass sous vide partiel (50 à 60 mm). Le bromure d'amyle est à son tour transféré sous bon vide dans un tube à sceller. On récupère 0,621 mCi de bromure de pureté radiochimique 95-97 °/₀.

Les pertes par évaporation sont de 3 à 5 °/₀, le résidu non transférable représente 0,110 mCi (éther tétrahydropyrannique et alcool) soit environ 15 °/₀ .

b) La bromuration est effectuée par 3 cm^3 de PBr_3 comme précédemment : on obtient un mélange environ 50/50 de bromure et d'alcool. La solution éthérée est séchée de nouveau sur $MgSO_4$ et une seconde bromuration, suivie de l'évaporation de l'éther et du séchage du bromure sur tamis donne 1,102 mCi de 57 ^{14}C de pureté radiochimique : 96 °/₀ , l'impureté résiduelle étant le pentanol ^{14}C.

2 - Mise au point de quelques stades intermédiaires

2.1 - Le clivage des éthers tétrahydropyranniques

L'hydrolyse des éthers tétrahydropyranniques en présence d'une trace d'acide fort n'est pas quantitative puisqu'il s'agit d'une réaction équilibrée.

L'équilibre peut être déplacé si le dihydropyranne libéré est fixé par un autre alcool présent dans le milieu réactionnel. Le solvant utilisé doit être tel qu'il permettra la séparation ultérieure de l'alcool amylique marqué. Enfin, nous devrons utiliser un large excès de cet alcool pour que le taux de 56 reformé soit négligeable. L'utilisation d'un alcool liquide de haut poids moléculaire est à proscrire car la tension de vapeur relativement élevée de l'alcool amylique en empêchera la séparation même par distillation sous haut vide. Nous avons utilisé la poudre de cellulose qui, par ses nombreuses fonctions OH, devait pouvoir bloquer le dihydropyranne, mais les résultats ont été assez décevants. La meilleure solution consiste à effectuer une méthanolyse en présence d'une trace d'acide p-toluène sulfonique.

Après neutralisation de la solution : on peut éliminer la plus grande partie du méthanol par extraction eau/éther en continu dans un extracteur liquide/liquide : la plus grande partie du méthanol reste dans la phase aqueuse.

Le méthyloxy-2 tétrahydropyranne (53) formé ainsi que le méthanol résiduel pourront être séparés par CPV préparative : le volume final de l'ordre de quelques millilitres permettant d'utiliser ce type de purification.

Nous avons résumé dans le Tableau XV (page 210) un certain nombre de résultats des essais d'hydrolyse du (butyne-3' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne (43).

2.2 - Utilisation des tosylates

On sait depuis RUTLEDGE / 140 / que les bromures d'alcoyle ne se condensent pas sur le mono-acétylure de sodium : ce type de réaction devenant possible dans des solvants plus polaires (DMF, diméthylacétamide, HMPT). Le brome peut alors être remplacé par un groupe sortant, aussi électronégatif, c'est ainsi que les tosylates d'alcool primaire se condensent sur les dérivés acétyléniques sodés : par exemple, J.F. NORMANT condense le tosylate de n-butyle sur l'acétylure de sodium dans le HMPT avec un rendement de 77 °/₀ / 41 /.

Les premiers essais nous ont permis de vérifier que le tosylate d'amyle (59) pouvait effectivement remplacer le bromure au cours de la condensation avec le dérivé sodé du (propyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne (44), le rendement obtenu est supérieur à 95 °/₀ . Nous avons ensuite défini les meilleures conditions expérimentales de tosylation d'un alcool saturé. La méthode de préparation classique des tosylates d'alcoyle dans la pyridine anhydre à partir du chlorure de tosyle, a été décrite par TIPSON / 94 / et modifiée selon CASON et CORREIA / 95 /, c'est cette dernière voie que nous avons retenue.

Les excellents rendements obtenus précédemment nous ont amenés à préparer le tosylate de l'octène-2 ol-1 (61), via le dérivé acétylénique (p-toluène sulfonate d'octyne-2 yle 62) pour la condensation avec le dérivé sodé du N-N diméthyldécyne-9 amide (41) .

La synthèse de 62 peut être réalisée à partir de l'alcool et du chlorure de p-toluène sulfonyle, en milieu basique : diverses conditions expérimentales ont été préconisées pour la synthèse des tosylates d'alcools de type propargylique ou allylique, à partir du chlorure de tosyle. Ainsi MESNARD, GIBIRILA et BERTUCAT / 96 / travaillent dans la pyridine à température ambiante et rapportent des rendements de l'ordre de 70 °/₀, MARSZAK-FLEURY / 97 / opère dans la lessive de soude également à température ambiante (rendements 50 à 55 °/₀), d'autres auteurs utilisent la potasse fondue et pulvérisée dans l'éther à - 5° / 98 / pour des rendements de l'ordre de 80 °/₀, LAUGER, PROST et CHARLER / 99 / opèrent dans le dichloréthane à l'aide de carbonate de sodium (rendement 90 °/₀) et enfin CHAUTEMPS, PIERRE et ARNAUD / 100 / préparent les tosylates d'alcools α - éthyléniques dans le toluène à 0° avec la triéthylamine. Ces diverses méthodes ont été essayées sans que les rendements calculés sur l'octyne-2 ol-1 (38) ne dépassent pas 65-70 °/₀. L'anhydride de l'acide p-toluène sulfonique peut remplacer le chlorure de tosyle en raison de son entropie d'activation plus élevée, mais, là encore, les rendements obtenus avec l'anhydride n'ont pas dépassé ceux que nous avions obtenus avec le chlorure de tosyle et sont inférieurs à ceux de la bromuration de l'octène-2 ol-1 (54).

Par conséquent, l'utilisation du tosylate d'amyle à la place du bromo-pentane se justifie étant donné les meilleurs rendements que nous avons obtenus sur les essais à blanc. Par contre, en ce qui concerne 61 ou 62 : l'utilisation du bromo-1 octène-2 semble préférable pour la condensation sur un dérivé sodé.

Partie Expérimentale

1 - Les conditions expérimentales de l'hydrolyse d'un éther tétrahydropyrannique ont été résumées dans le Tableau ci-après.

Les résultats ont été analysés en CPV sur nitrile-silicone à 10 °/₀ et Carbowax 20 000 à 15 °/₀, les prélèvements ayant été neutralisés par NaOH N avant d'être analysés.

Dans les conditions de méthanolyse les plus favorables, on peut éliminer ultérieurement la majeure partie du méthanol par extraction eau/éther comme le montre l'essai suivant :

A 411 mg de pentanol-1 dans 10 cm^3 de méthanol on ajoute 60 cm^3 de soude 0,1 N et l'alcool est extrait à l'éther une nuit en continu. Après séchage de la solution sur Na_2SO_4 et filtration, l'éther est chassé sous vide partiel. On recueille 1,5 g de produits et le pentanol est dosé en CPV par étalon interne (alcool iso-propylique sur nitrile-silicone gum 10 °/₀ à 110°) : on en récupère 100 °/₀ ± 5 °/₀ .

2 - Essais de tosylation

2.1 - Préparation du tosylate d'amyle (59)

Le chlorure de tosyle commercial en solution benzénique est lavé par une solution de $NaHCO_3$ saturée, à l'eau, séché sur $MgSO_4$ puis recristallisé dans un mélange benzène-pentane / 101 /, F = 67-68°, identique à celui de la littérature / 102 /.

TABLEAU XV

Hydrolyse du (butyne-3' yxoly-1')-2 tétrahydropyranne ($\underline{\underline{43}}$)

$\underline{\underline{43}}$ (mg)	Et_2O cm^3	HCl conc. cm^3	HCl 2,5N cm^3	H_2SO_4 25°/₀ cm^3	APTS mg	Temp.	Cel. g	MeOH cm^3	°/₀ 2 h	°/₀ 4 h	°/₀ 6 h	°/₀ 24 h
412	15	0,05	-	-	-	60°	-	-	80	90	85	85
406	15	-	-	-	80	60°	-	-	85	95	95	90
400	15	-	-	-	30	25°	-	-	80	90	90	90
425	60	0,05	-	-	-	25°	-	-	35	55	70	85
420	50	0,02	-	-	-	60°	1,5	-	75	80	80	80
425	40	-	-	-	50	60°	1	-	80	80	80	85
480	20	-	-	25	-	25°	-	-	30	35	35	50
487	20	-	25	-	-	25°	-	-	30	40	40	50
487	30	-	-	-	120	25°	-	-	20	30	40	40
481	30	0,05	-	-	-	25°	-	-	70	75	80	80
495	30	-	-	-	110	25°	-	10	80	95	100	100
485	-	-	-	-	55	25°	-	30	95	100	100	100

A 10 g d'alcool amylique (0,114 M) dans 50 cm^3 de pyridine anhydre et refroidis à 0°, on ajoute 23,7 g (0,125 M) de chlorure de tosyle en une fois. La réaction se poursuit 3 heures à 0°, puis on introduit 15 cm^3 d'eau et on extrait à l'éther. La solution éthérée est lavée par H_2SO_4 2N, à l'eau, séchée sur Na_2SO_4. Le produit est distillé, $Eb_{0,02}$ = 127-128°, n_D^{22} = 1,5006 , et on recueille 22,6 g (rendement 82 °/₀).

- Analyse $C_{12}H_{18}O_3S$: Calculé °/₀ : C 59,49 H 7,49
Trouvé °/₀ : 59,56 7,57

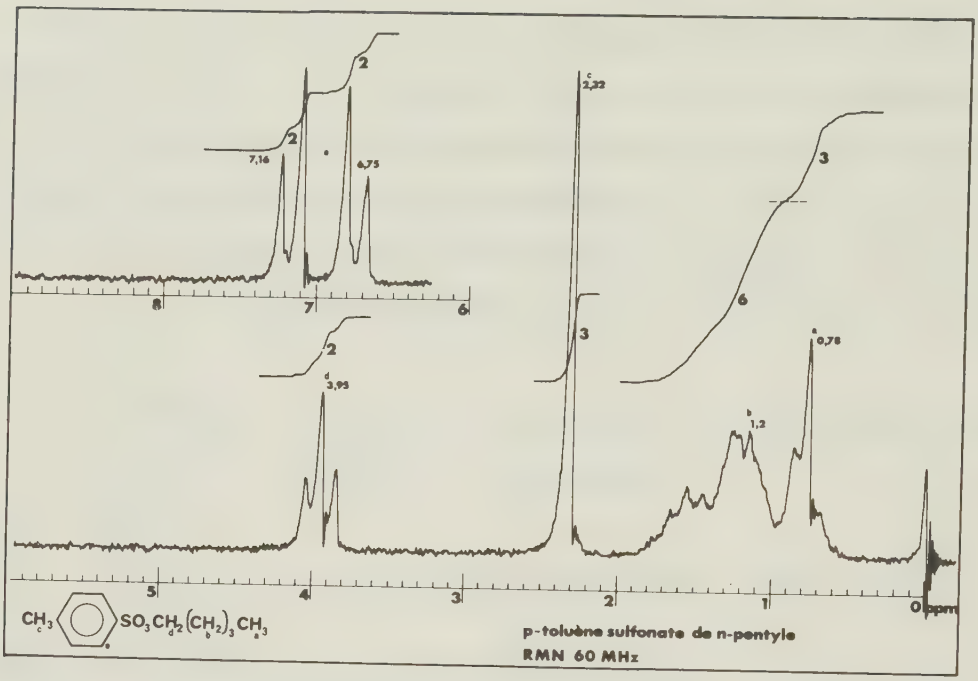
Analyse CPV : sur silicone OV_1 à 3 °/₀ (220°).

Spectre U.V. : dans le méthanol, λ_{max} : 261,5 et 273 mm (Do : 0,703 et 0,579), figure 24.

Spectre RMN (60 MHz, sans solvant) : 3 protons méthyl aliphatique à 47 cps, 6 protons méthylène de 70 à 110 cps, 3 protons méthyl (type toluène) à 140 cps, 2 protons du type CH_2-SO_3 considérablement déblindés à 237 cps et protons du noyau benzénique à 345 et 430 cps (figure 24).

2.2 - Condensation de 59 et du dérivé sodé du(propyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne (44)

a) Premier essai : réalisé selon la technique habituelle à partir de 237 mg Na (10,30 mAt-g), 14,8 mg de nitrate ferrique et 1,82 g (12 mM) de 44 , dans 50 cm^3 de THF anhydre. 726 mg (3 mM) de 59 sont introduits dans 10 cm^3 de THF et 5 cm^3 de HMPT. Après évaporation du THF et lavage de la solution éthérée, l'(octyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne (60) est hydrolysé dans 40 cm^3 de MeOH et 100 mg d'acide p-toluènesulfonique. L'octynol formé est dosé en CPV (silicone OV_1, 160°) par la méthode de l'étalon interne : nous avons utilisé le n-dodécane, le rendement global exprimé par rapport au tosylate est de 75 °/₀ .


2
2
7,16
6,75
8
7
6
c
2,22
3
6
2
d
3,93
3
b
1,2
a
0,78
5
4
3
2
1
0 ppm
CH3 SO3CH2(CH2)3CH3
p-toluène sulfonate de n-pentyle
RMN 60 MHz

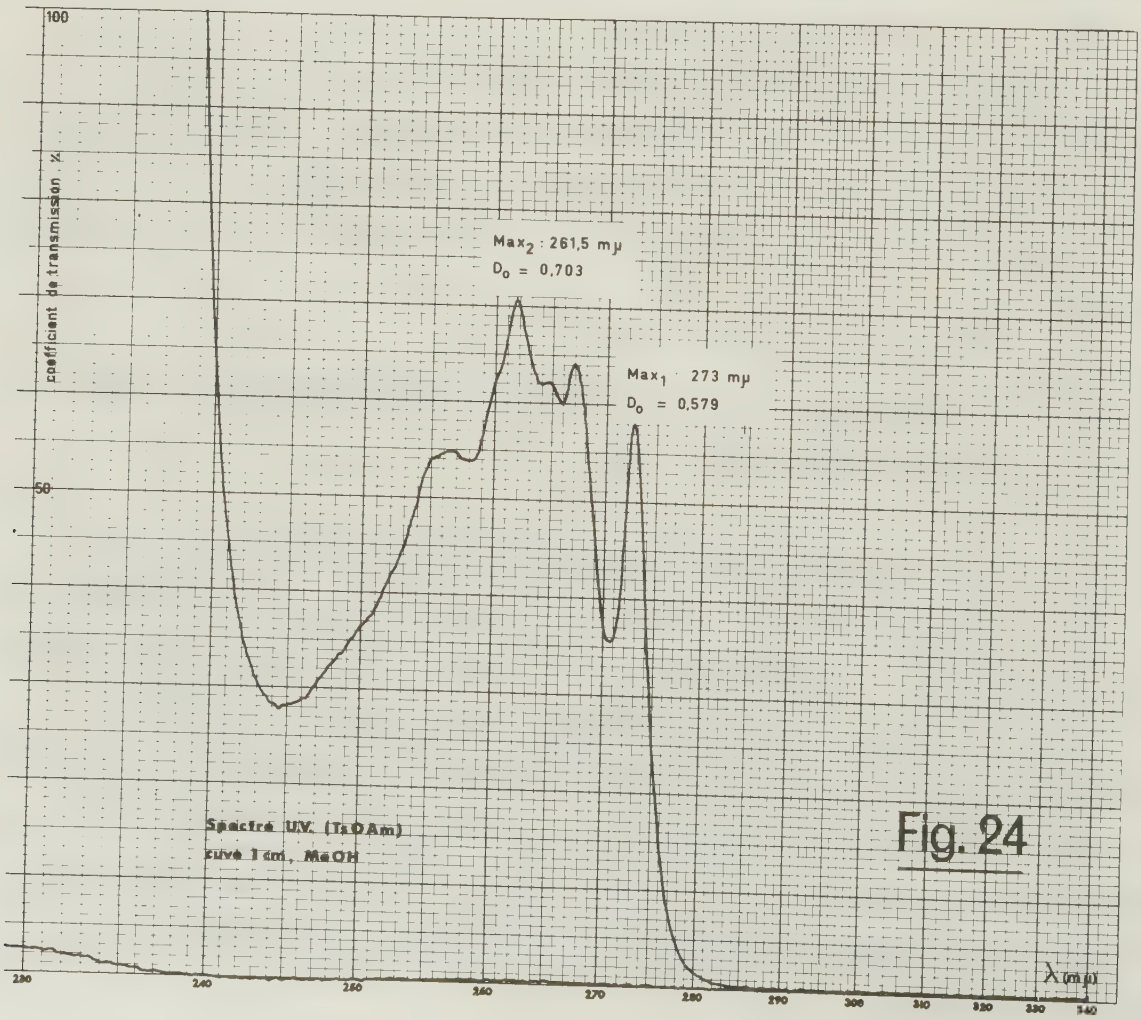

100
50
coefficient de transmission %
Max2 : 261,5 mμ
D0 = 0,703
Max1 : 273 mμ
D0 = 0,579
Spectre U.V. (T2OAm)
cuve 1 cm, MeOH
λ (mμ)
230
240
250
260
270
280
290
300
310
320
330
340

Fig. 24

b) Deuxième essai : réalisé dans les mêmes conditions à partir de 129 mg de sodium (5,69 mAt-g), 7,8 mg de nitrate ferrique dans 60 cm^3 NH_3 liquide et 629 mg de 44 (4,49 mM) dans 40 cm^3 de THF puis 720 mg de 59 (2,97 mM) dans 20 cm^3 de THF et 5 cm^3 de HMPT. La réaction dure 6 heures, après traitement habituel et dosage de l'octynol, le rendement global par rapport à 59 est de 85 °/₀ .

2.3 - Tosylation du bromo-1 octyne-2 (38)

Nous avons réalisé divers essais systématiques en utilisant un certain nombre de solvants.

L'analyse des produits de la réaction est faite en CPV (silicone OV_1 3 °/₀ en programmation linéaire de température : 5°/minute), les temps relatifs de rétention en isotherme (220°) sont les suivants : 1,00 pour 38 , 1,65 pour le chlorure de tosyle et 3,42 pour le p-toluènesulfonate de l'octynol.

L'analyse peut se faire également par chromatographie en couche mince sur plaque de silicagel, le solvant étant : éther de pétrole, éther, benzène, (70 / 15 / 10) et les Rf sont de 0,32 pour l'octyne-2 ol-1, 0,58 pour le chlorure de 0,69 pour le tosylate.

L'estimation du rendement en tosylate par rapport à l'octynol a été faite par planimétrie des pics correspondants avec un facteur correctif pour tenir compte de la réponse du détecteur à ionisation de flamme qui varie selon la condensation en carbone. Le rendement a pu être confirmé pour certains essais par RMN en déterminant le nombre de protons de type CH_3 du toluène par rapport au nombre total de protons. La méthode suppose que l'on se soit débarrassé auparavant du chlorure de tosyle, ce que l'on peut faire en traitant le mélange réactionnel par $AgNO_3$ en milieu acide

nitrique dilué : AgCl est filtré et la solution éthérée est lavée au carbonate de sodium et à l'eau. Les résultats indiqués par les deux méthodes sont concordants (à 5 °/₀ près).

Les résultats obtenus ont été regroupés dans le Tableau XVI (page 215).

- Préparation de l'anhydride p-toluène sulfonique / 103 /

50 g d'acide p-toluène-sulfonique sont dissous dans une solution 3,50 N d'ammoniaque (75,2 cm^3), on ajoute sous agitation 170 g d'$AgNO_3$ dans 150 cm^3 d'eau. Le tosylate d'argent prend en masse, il est recristallisé dans l'eau, essoré et séché au dessicateur jusqu'à poids constant (57,5 g). L'argent est dosé par la méthode de Vohlard : trouvé 37,57 °/₀ pour 38,66 °/₀ calculé.

54,2 g sont dissous dans 190 cm^3 de CH_3CN séché sur $CaCl_2$, on ajoute 36 g de chlorure de p-toluène sulfonyle dans 110 cm^3 de ce solvant. Le précipité d'AgCl est filtré et l'acétonitrile est évaporé. L'anhydride p-toluène sulfonique (64) est recristallisé 3 fois dans le benzène : on recueille 24,5 g de grands cristaux (plaques hexagonales). F = 126-127°.

- Analyse $C_{14}H_{14}O_5S_2$:	Calculé °/₀ :	C 51,52	H 4,32
	Trouvé °/₀ :	51,40	4,46

La recherche d'argent est négative.

- Formation de p-toluène sulfonate de N-méthyl pyridinium

Nous avons utilisé le p-toluène sulfonate de méthyle (65) au cours de nos essais comme produit de référence en CPV analytique.

TABLEAU XVI

Essais de tosylation de l'octyne-2 ol-1

38 (mM)	63 (mM)	64 (mM)	Pyr. cm^3	NaOH 10N (mM)	NaOH sol. (mM)	Et_3N (mM)	Solvant	Temp. °C	Rend. °/o
7,2	21	-	10	-	-	-	-	25	45
14,5	25	-	10	-	-	-	-	0	45
14,3	14,3	-	20	-	-	-	-	0	30
3,5	3,5	-	15	-	25	-	-	25	30
0,82	-	1,23	5	-	-	-	-	0	45
7,2	23	-	20	-	-	-	-	0	50-55
14,5	17,5	-	-	51	-	-	15 (1)	25	40
14,5	17,5	-	-	51	-	-	15 (1) - 0,5 (6)	25	30
14,3	14,4	-	-	14,4	-	-	8 (1)	25	40
14,3	14,3	-	-	14,3	-	-	-	25	50
14,3	29	-	-	15,3	-	-	15 (2)	0	65-70
14,3	31	-	-	41	-	-	10 (2)	0	60-65
14,3	31	-	-	-	35	-	10 (2)	0	60-65
14,3	14,4	-	-	30	-	-	30 (2)	25	55-60
14,3	14,3	-	-	-	16	-	30 (2)	25	65-70
14,3	-	8,6	-	-	10	-	-	0	60-65
14,3	-	14,3	-	-	14,3	-	-	25	60-65
7,15	15	-	-	19	-	-	10 (2)	0	60-65
7,15	36	-	-	38	-	-	20 (2)	60	20
7,15	22	-	-	24	-	-	20 (2) - 2 (6)	0	35
3,5	11	-	-	13	-	-	15 (2)	25	60-65
3,5	10	-	-	11	-	-	15 (2)	80	40
3,5	3,5	-	-	35	-	-	15 (2) - 15 (3)	25	45-50
3,5	3,9	-	-	4	-	-	-	25	50
7,15	22	-	-	24	-	-	25 (5)	25	60-65
7,15	15	-	-	19	-	-	10 (3)	25	40
1,4	-	3	-	-	7	-	10 (2)	25	40
1,8	-	3,7	-	-	5	-	10 (2)	0	35
14,3	28,6	-	-	-	-	14,5	10 (4)	0	35
14,3	14,3	-	-	-	-	14,3	20 (2)	25	40

Solvants : 1 : Dichloroéthane 2 : CH_3CN 3 : Et_2O

4 : C_6H_6 5 : THF 6 : HMPT

Composés : 38 octyne-2 ol-1
63 chlorure de p-toluène-sulfonyle
64 anhydride p-toluène-sulfonique

Nous avons constaté que 65 donnait à froid avec la pyridine un composé blanc cristallisé : celui-ci filtré et essoré, redissous dans EtOH et précipité par Et_2O est séché au dessicateur (F = 135-136°) et correspond au sel de pyridinium (66) .

- Analyse $C_{13}H_{15}NO_3S$:	Calculé °/₀ :	58,86	5,70
	Trouvé °/₀ :	58,81	5,78

Spectre RMN (60 MHz, solvant : D_2O) : 3 protons $N-CH_3$ à 70 cps, 3 protons CH_3 de type toluène à 132 cps, les 4 protons benzéniques à 436 et 466 cps et 5 protons pyrdiniques de 480 à 546 cps.

3 - Nouveaux essais traceurs

3.1 - Introduction

Les différentes modifications apportées au schéma réactionnel primitif et que nous venons de décrire, nous ont permis de réaliser deux synthèses de l'octyne-2 ol-1 ^{14}C-8 (38) à faible activité spécifique.

Les rendements radioactifs globaux ont été respectivement de 12 °/₀ et de 16 °/₀ par rapport à l'iodure de méthyle ^{14}C et les résultats obtenus à chaque stade de la synthèse ont été rassemblés dans le Tableau XVII (page 217).

Nous avons en fait rencontré un certain nombre de difficultés qui expliquent que ces rendements soient nettement inférieurs à ceux que nous pouvions attendre. En effet, si à chaque étape nous retenons le rendement moyen qui a été obtenu au cours des essais précédents (essais à blanc et essais faiblement actifs), le rendement radiochimique global en

TABLEAU XVII

Résultats obtenus au cours des essais traceurs de synthèse de l'octyne-2 ol-1 ^{14}C-8

I	II	III		IV		V		VI		VII	VIII
Produit	Nom.	Activité (mCi)		Rendement °/o		Pureté radio chim. à ce stade (°/o)		Rdt par rapp. au stade précédent °/o		Rdt théorique °/o	Rdt théor. cum. °/o
		1	2	1	2	1	2	1	2		
$Ba^{14}CO_3$	-	33, 82		-	-	100		-			
$^{14}CH_3OH$	-										
$^{14}CH_3I$	-	11, 63	14, 05	100	100	-	-	75, 9		-	100
$^{14}CH_3$-C≡C-CH_2-CH_2OTp	55	9, 42	10, 34	80, 8	73, 5	100	99	80, 7	73, 5	75	75
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2OTp	56	9, 40	9, 92	80, 7	70, 6	100	99	99, 8	96, 1	100	75
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2OH (brut)	67	9, 00	7, 12	77, 3	50, 7	96	98	95, 7	71, 8	95	71, 3
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2OH (purifié)	67	6, 51	5, 21	56, 0	37, 1	100	99	72, 3	73, 2	75	53. 4
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2OTs (1) (2) (3)	59	5, 72 4, 35 3, 46	5, 02 4, 48 -	49, 2 37, 4 29, 8	35, 7 31, 9	48 60 98	50 90 -	87, 9 61, 3 53, 2	96, 4 86, 0 -	90 - -	48, 1 - -
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2OTs (purifié)	59	-	4, 02	-	28, 6	-	100	-	89, 8	95	45, 7
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2-C≡C-CH_2OTp	60	1, 66	2, 94	14, 3	20, 9	97	98	48. 0	73, 1	75	34, 3
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2-C≡C-CH_2OH	38	1, 58	2, 24	12, 7	15, 9	72	98	95, 2	76, 2	95	32, 6

38 par rapport à $I^{14}CH_3$ que nous aurions pu obtenir est de l'ordre de 30 à 35 °/₀ au lieu de 12 °/₀ et 16 °/₀ effectivement obtenus.

3.2 - n-pentanol ^{14}C-5 (67)

Comme on peut le voir en comparant les colonnes VI et VII du Tableau XVII la synthèse s'effectue avec les rendements attendus (au moins en ce qui concerne l'essai traceur n° 1) jusqu'au stade n-pentanol ^{14}C-5. Une purification de 67 s'avère indispensable à ce stade puisque si le produit est radiochimiquement assez propre (pureté radiochimique : environ 97 °/₀) nous l'obtenons en mélange avec de nombreux composés inactifs et qui proviennent des stades précédents, on peut identifier notamment :

- des traces de solvants (éther et THF).
- des alcools : méthanol et n-butanol provenant de l'hydrogénation et de la méthanolyse du (butyne-3' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne (43).
- du méthoxy-2 tétrahydropyranne (58) provenant de la méthanolyse de 43 et du (pentyloxy ^{14}C-5)-2 tétrahydropyranne (56) et de la recondensation du dihydropyranne libéré avec le méthanol en excès.
- l'alcool amylique ^{14}C-5.

Si les solvants et 58 ne sont guère gênants pour la suite des opérations, il importe d'éliminer les alcools inactifs qui réagiraient de la même façon que le produit marqué.

Après la méthanolyse de 56 en milieu acide, neutralisation et extraction, l'éther est distillé à - 25° sous vide partiel : le mélange des produits précédents représente alors un poids résiduel d'environ 2,5 g dont 15 à 20 °/₀ d'alcool amylique.

La séparation des alcools droits libres en C-4 et en C-5 étant difficile par chromatographie sur colonne en phase liquide, l'alcool amylique a été purifié par CPVP. La quantité de mélange réactionnel a imposé que l'on fasse plusieurs fractions car l'efficacité des colonnes diminue considérablement si on les surcharge en produits à séparer au-delà de 500 à 600 mg par injection.

L'alcool amylique obtenu est radiochimiquement pur et le rendement radioactif de la purification est de l'ordre de 72-73 °/₀ .

3.3 - p-toluène-sulfonate de n-pentyle ^{14}C-5 (59)

La tosylation de l'alcool amylique par le chlorure de p-toluène sulfonyle en milieu pyridine anhydre s'est avéré particulièrement délicate bien que les conditions expérimentales définies sur des essais à blanc aient permis d'atteindre des rendements de l'ordre de 90 °/₀.

3.31 - Le premier essai traceur a nécessité trois réactions de tosylation. La première fois nous obtenons environ 50 °/₀ de tosylate d'amyle (52) et la seconde fois environ 60 °/₀.

Après chaque réaction, le mélange de 67 et de 59 est récupéré par extraction en continu éther/eau et la solution éthérée est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Ce n'est qu'en utilisant un très large excès de chlorure de tosyle (10 fois la quantité stoechiométrique) que nous avons pu obtenir une tosylation à peu près complète (98 °/₀).

Le rendement radioactif global en 59 par rapport à 67 est de l'ordre de 50 °/₀, cette chute de rendement s'expliquant par les pertes de produit subies à chaque essai.

3.32 - On peut vraisemblablement expliquer que ces réactions de tosylation aient été incomplètes par le fait que nous avons sans doute travaillé en milieu insuffisamment anhydre (le chlorure de tosyle se dissout normalement dans la pyridine anhydre sans réchauffement tandis qu'après dissolution en présence de traces d'eau, la formation du sel de pyridinium est exothermique).

De fait, l'alcool amylique marqué étant récupéré dans les pièges de l'appareil à CPVP (refroidis dans l'azote liquide), il peut y avoir des condensations d'eau et la solution éthérée de 67 peut ne pas être parfaitement anhydre malgré le séchage sur sulfate de magnésium. Ainsi avons-nous pu sécher la solution éthérée d'alcool amylique au cours du second essai traceur sur tamis moléculaire 3 Å et la tosylation ultérieure a pu être effectuée dans de bonnes conditions (avec un rendement de 90 °/₀).

3.4 - Purification du tosylate d'amyle (^{14}C-5 (59)

Au cours du second essai traceur, la pureté radiochimique de 59 était de l'ordre de 90 °/₀, les impuretés radioactives ont été identifiées au pentyloxy-(^{14}C-5)-2 tétrahydropyranne (à l'état de traces) et à l'alcool amylique résiduel (environ 8-9 °/₀).

La purification de 59 est réalisée par chromatographie de partage sur colonne de silicagel : la séparation très nette des trois constituants radioactifs permet non seulement de récupérer quantitativement le tosylate d'amyle, mais aussi d'éliminer le chlorure de tosyle résiduel.

3.5 - Octyne-2 ol-1 (^{14}C-8) 38

La condensation de 59 sur le dérivé sodé du (butyne-3' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne se fait avec des rendements radiochimiques globaux de 48 °/₀ et 73 °/₀ et après méthanolyse du dérivé tétrahydropyran-

nique on obtient 38 avec des rendements radiochimiques de 46 °/₀ et 56 °/₀ par rapport à 59 (puretés radiochimiques correspondantes : 72 °/₀ et 98 °/₀).

Le rendement radiochimique global par rapport à l'iode de méthyle ^{14}C est de respectivement 13 °/₀ et 16 °/₀ et en 38 il n'est plus que de : 9,5 °/₀ et 15,5 °/₀ .

Partie Expérimentale

1 - n-pentanol ^{14}C-5 (67)

La synthèse est telle que nous l'avons décrite précédemment. Le carbonate de baryum ^{14}C (4,5417 g) a une activité spécifique de 1,47 mCi/mM, correspondant à un enrichissement isotopique de 2,36 °/₀ . L'activité est de 33,82 mCi pour 23,01 mM.

L'iodure de méthyle ^{14}C est fractionné (fraction 1 : 1,123 g soit 7,91 mM ; activité : 11,63 mCi et fraction 2 : 1,357 g soit 9,56 mM ; activité : 14,05 mCi).

Les contrôles sont effectués en CPV sur nitrile-silicone, 10 °/₀ (100°, Carbowax 1 540, 10 °/₀ (100°) et Carbowax 20 000, 15 °/₀ (90°).

On obtient 67 (^{14}C-5) en solution éthérée (environ 100-120 cm^3) : l'évaporation de l'éther et le transfert des produits en ampoules scellées sont réalisés à l'aide de l'appareil représenté figure 25.

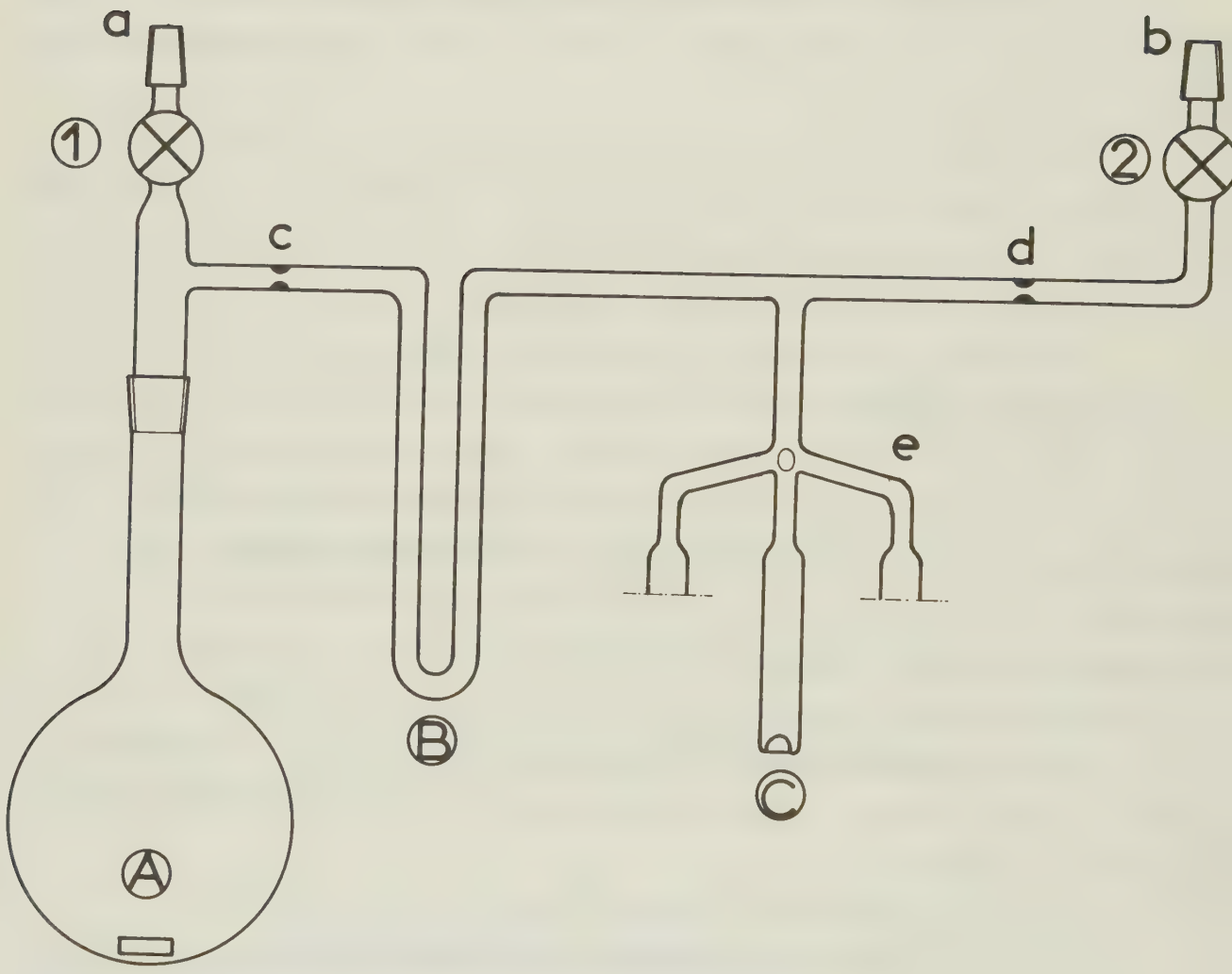


Figure 25 : Appareillage pour transfert de l'alcool amylique $^{14}C-5$ en ampoules scellées

La solution est dans le ballon (A) de 250 cm^3, le robinet (2) fermé, l'appareil est installé sur la rampe à vide par le rodage (a).

(A) est refroidi à - 20°/- 25° et l'éther est distillé sous environ 25 mm. L'évaporat est recueilli et compté (on trouve 0,10 à 0,15 mCi pour chaque essai, soit environ 1,5 °/$_o$ de l'activité).

Le robinet (1) fermé, l'appareil est alors installé sur la rampe par le rodage (b), le tube en U (B) est refroidi dans l'azote liquide : (2) ouvert on réalise le vide par l'intermédiaire des by-pass et le transfert des produits réactionnels s'effectue de (A) vers (B) sous vide dynamique. Le transfert effectué, le tube est scellé en (c) puis lorsque le vide est bon (de l'ordre de 10^{-3} mm) le tube est scellé en (d). (B) est alors réchauffé et les produits sont transférés dans les 6 ampoules qui constituent le manège (C). Toutes les ampoules sont plongées à la même hauteur dans l'azote liquide : on a, par ce système, les mêmes quantités de produits dans chaque ampoule et la même composition du mélange des produits dans toutes les ampoules qui sont alors scellées en (e).

La purification de $\underline{\underline{67}}$ en CPVP : on utilise 4 colonnes d'acier inox en U : h = 800 mm, ϕ = 18 mm, remplies de "Célite" (ANAPREP type ABS 50/60 Mesh-Analabs Inc. USA) imprégnées à 20 °/$_o$ de Carbowax 20 000. Température de l'étuve : 100°, gaz vecteur : hélium, pression d'entrée : 3 bars.

Les indices de rétention relatifs en CPV analytique sont les suivants (les origines sont prises à partir de l'éther) :

	Nitrile-Silicone (100°)	Carbowax 20 000 (90°)	Proportions approximatives
Ether	0	0	traces
THF	0,16	0,12	traces
Méthanol	0,38	0,32	10 à 15 °/₀
Butanol	1,00	1,00	25 à 30 °/₀
MeOTp (58)	1,50	1,15	35 à 40 °/₀
Pentanol ^{14}C (67)	1,91	1,75	15 à 20 °/₀

On voir que le pentanol ^{14}C peut être aisément purifié sur polyéthylèneglycol (le butanol et 58 sont d'ailleurs peu séparés sur cette phase). 67 est recueilli dans les pièges et après réchauffement, ceux-ci sont lavés par 5 fois 5 cm^3 d'éther. La solution éthérée de 67 est séchée sur sulfate de magnésium anhydre.

2 - p-toluène-sulfonate de n-pentyle (^{14}C-5) (59)

- Méthodes de contrôle

a) CPV sur silicone OV_1 (3 °/₀) en programmation linéaire de température (5°/minute) de 60° à 210° et maintien de la température à 210°.

b) Chromatographie en couche mince sur plaques de gel de silice F_{254} Merck, avec les systèmes de solvants suivants :

Solvant	Rf 67	Rf 59	Rf 56
(A) Ether de pétrole : 80, éther : 20	0,09	0,38	0,65
(B) Ether de pétrole : 70, éther : 15, benzène : 10	0,28	0,53	0,76
(C) n-hexane : 30, éther : 15, benzène : 10	0,24	0,79	1,00

- Tosylation de 59 (deuxième essai traceur)

Le pentanol marqué (5,21 mCi, 3,54 mM) dans 15 cm^3 d'éther séché sur sulfate de magnésium anhydre est introduit dans un ballon tricol de 100 cm^3. On ajoute 10 cm^3 de pyridine anhydre et le ballon refroidi dans un bain de glace, est balayé par un léger courant d'azote sec. Le chlorure de tosyle (1,525 g, 8 mM) est introduit en une fois. On peut suivre par des prélèvements périodiques l'évolution de la réaction : après 2 heures, on obtient environ 50 °/₀ de tosylate, et après 5 heures les proportions de 59 et 67 sont inchangées. La réaction est alors arrêtée : 5 cm^3 d'eau sont introduits en plusieurs fois, on laisse une demi-heure sous agitation puis on rajoute 20 cm^3 d'eau. La solution est acidifiée par H_2SO_4 6N et on extrait à l'éther.

Séchage de la solution éthérée sur tamis moléculaire : on utilise un extracteur liquide/liquide monté sur un ballon tricol de 250 cm^3 et dont le corps est rempli de tamis moléculaire 3 Å (environ 200 cm^3). Le mélange de tosylate et d'alcool en solution éthérée est introduit sur le tamis, on remplit les volumes morts par de l'éther anhydre et on laisse une nuit à reflux de l'éther : la circulation du solvant au travers du tamis permet ainsi la récupération quantitative des produits. La tosylation s'effectue dans le même ballon sous courant d'azote et refroidi dans un bain de glace : on introduit 10 cm^3 de pyridine anhydre et 3 g de chlorure

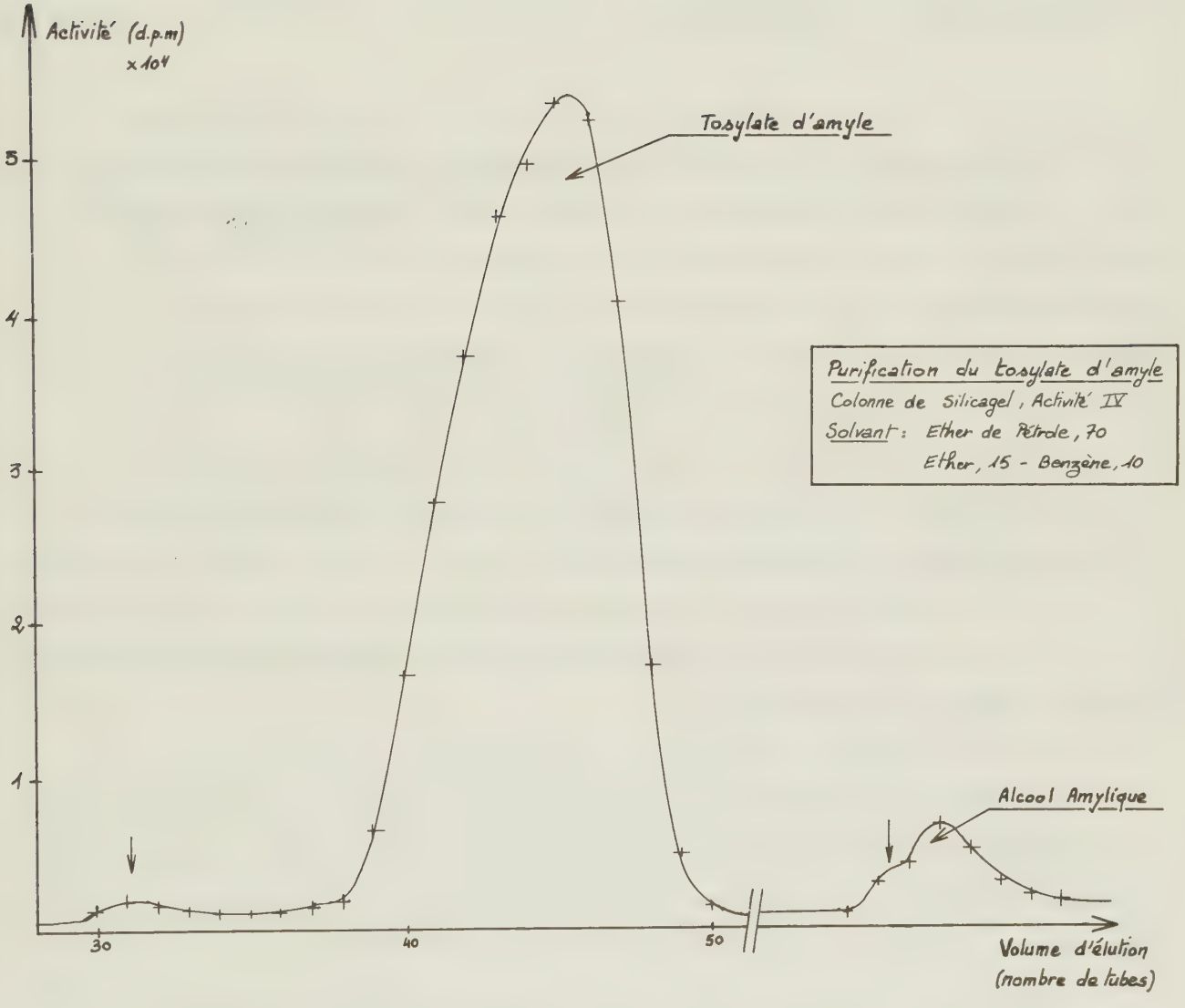
de tosyle. Après 3 heures de réaction, environ 90 °/₀ de l'alcool a réagit. La réaction est arrêtée après 6 heures, le chlorure de tosyle en excès est décomposé à l'eau, après acidification on récupère 4,48 mCi de produits dont environ 90 °/₀ de 59 et 8-9 °/₀ d'alcool amylique résiduel.

- Purification du tosylate d'amyle ^{14}C-5

Elle est réalisée sur colonne (h = 1 200 mm , ∅ = 18 mm) de gel de silice Woelhm à 20 °/₀ d'eau (activité IV).

La colonne est lavée une nuit à l'éther de pétrole. On utilise pour l'élution le solvant (B) au rythme de 10 cm^3 par heure. On isole 4,02 mCi de 59 à partir de 4,48 mCi. L'alcool amylique résiduel est alors élué au méthanol : on recueille 0,40 mCi de 67 . Nous avons récupéré au début de l'élution des traces d'un composé radioactif qui a le même Rf en CCM que l'éther tétrahydropyrannique du pentanol.

Aucun des contrôles (CPV, CCM) opérés sur 59 n'a montré d'impuretés radiochimiques ou inactives décelables. Le solvant est évaporé : on recueille 885 mg de produit pour un poids théorique de 780 mg (2,78 mM), compte tenu de l'activité spécifique du carbonate de baryum de 1,47 mCi/mM. La différence observée peut sans doute s'expliquer par la chute d'activité spécifique qu'on observe toujours au cours de la synthèse de l'iodure de méthyle.


Activité (d.p.m)
x 10⁴
5
4
3
2
1
Tosylate d'amyle
Purification du tosylate d'amyle
Colonne de Silicagel, Activité IV
Solvant : Ether de Pétrole, 70
Ether, 15 - Benzène, 10
Alcool Amylique
30
40
50
Volume d'élution
(nombre de tubes)

3 - Octyne-2 ol-1 (^{14}C-8) $\underline{\underline{38}}$

La condensation du tosylate d'amyle ^{14}C-5 sur le dérivé sodé du (propyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne ($\underline{\underline{44}}$) s'effectue selon la méthode déjà décrite. Nous avons utilisé un défaut de sodium de 10 °/₀ par rapport à l'acétylénique, celui-ci étant en net excès par rapport au tosylate (4 fois la quantité stoechiométrique).

Le tosylate est introduit sur le dérivé sodé en solution dans 10 cm^3 de THF anhydre et la verrerie est rincée 4 fois par 2,5 cm^3 de THF. Lorsque la condensation est terminée, après hydrolyse du dérivé sodé résiduel : le THF est évaporé et l' (octyne-2' yloxy-1' ^{14}C-8')-2 tétrahydropyranne ($\underline{\underline{60}}$) est extrait par l'éther. L'alcoolyse de $\underline{\underline{60}}$ s'effectue après évaporation de l'éther dans le méthanol par l'acide p-toluène-sulfonique (une nuit à reflux). Après neutralisation de l'acide et évaporation du méthanol, $\underline{\underline{38}}$ est extrait par le n-pentane : ce solvant permet d'éliminer l'alcool propargylique libéré à partir de $\underline{\underline{44}}$ qui y est insoluble et reste dans la phase aqueuse.

Après séchage de la solution sur sulfate de magnésium et évaporation du solvant, on recueille $\underline{\underline{38}}$:

- Premier essai traceur : 1,58 mCi (1,07 mM), pesé : 168 mg pour un poids théorique de 135 mg, pureté radiochimique : 72 °/₀ (une impureté radioactive : le tosylate d'amyle résiduel : 28 °/₀), pureté chimique : 70 °/₀ .

- Deuxième essai traceur : 2,24 mCi (1,52 mM), pesé : 210 mg pour un poids théorique de 192 mg, pureté radiochimique : 98 °/₀ (une impureté radioactive : le tosylate d'amyle résiduel), pureté chimique : 92 °/₀. On constate qu'au cours du premier essai traceur une perte notable de l'activité a été de pair avec une consommation incomplète du tosylate tandis

qu'avec un rendement radiochimique plus élevé (73 °/₀ au cours du second essai traceur) on recueille l'octynol radiochimiquement beaucoup plus propre (98 °/₀ au lieu de 72 °/₀).

Les pertes importantes d'activité au cours du premier essai traceur peuvent sans doute s'expliquer par une élimination insuffisante de l'ammoniac, l'activité se retrouvant principalement dans la phase aqueuse.

F. ESSAIS DE SYNTHESE DE L'ACIDE LINOLEÏQUE ^{14}C-18 A HAUTE ACTIVITE SPECIFIQUE

1 - Premier essai à haute activité spécifique

Les quantités résiduelles d'octyne-2 ol-1 ^{14}C-8 obtenues au cours des essais traceurs précédents étant trop faibles pour poursuivre la synthèse de l'acide linoléïque, nous avons réalisé un premier essai à haute activité spécifique dont les résultats rassemblés dans le Tableau XVIII (page 230) appellent quelques commentaires.

1.1 - Au cours de la condensation de l'iodure de méthyle ^{14}C sur le dérivé sodé de l'éther tétrahydropyrannique du butyne-3 ol-1, nous avons pu isoler une quantité non négligeable de produits volatils (11,5 mCi soit 6,4 °/₀ de l'activité).

Ces produits analysés en CPV sont constitués pour une faible part d'iodure de méthyle qui n'a pas réagi, mais aussi et surtout, par une impureté radioactive dont nous n'avons pas cherché momentanement à déterminer la structure et dont la formation a pu également être observée (et dans les mêmes proportions) au cours du second essai de synthèse à haute activité spécifique.

TABLEAU XVIII

Premier essai de synthèse de l'acide linoléïque ^{14}C-18 à haute activité spécifique

Stade	Nom.	Activité (mCi)	Rendement radiochimique à ce stade (°/₀)	Rdt radiochim. par rapport au stade précédent (°/₀)	Pureté radiochim. à ce stade (°/₀)
$Ba^{14}CO_3$	-	300	-	-	-
$I^{14}CH_3$	-	180	100	60	-
$^{14}CH_3$-C≡C-CH_2-CH_2-OTp	55	152,5	84,7	84,7	95
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2-OTp	56	150	83,3	98,4	95
$^{14}CH_2)_3$-CH_2OH brut	67	138,9	77,2	92,6	92
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2OH purifié	67	60	33,3	43,2	100
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2OTs brut	59	25	13,9	41,7	97
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2OTs purifié	59	11,50	6,4	46	100
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2-C≡C-CH_2OTp brut	60	9,36	5,2	81,6	86
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2-C≡C-CH_2OTp purifié	60	7,20	4	76,9	99
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2-C≡C-CH_2OH	38	6,83	3,8	94,8	97
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2-CH=CH-CH_2OH	54	6,63	3,7	97,1	94
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2-CH=CH-CH_2Br	51	4,77	2,7	72	88

Le rendement radiochimique brut au stade de l'éther tétrahydropyrannique 55 est de 84, 7 °/₀ par rapport à $I^{14}CH_3$ (pureté radiochimique : de l'ordre de 95 °/₀).

1.2 - La purification de l'alcool amylique ^{14}C-5 (67) par CPVP s'est faite avec des pertes importantes d'activité (20 °/₀ des quantités injectées) pouvant provenir d'un piégeage défectueux. L'alcool obtenu est radiochimiquement pur et ne contient pas d'impuretés inactives. Un des produits secondaires inactifs (dont la formation n'avait pas été observée au cours des essais traceurs précédents) a un temps de rétention voisin de celui de 67 (indice de rétention relatif : 1,18). Pour réaliser une séparation efficace, nous avons été amenés à sacrifier une partie de 67 et le rendement global de la purification a été de 43 °/₀.

L'alcool amylique restant dans les fractions d'impuretés n'a pas pu être récupéré. En effet, la proportion d'alcool dans ce mélange est très faible : de l'ordre de 5 °/₀ correspondant à 20/25 mg de produit d'après l'activité spécifique, et le faible signal donné par 67 lors de la détection par catharomètre est masqué par celui de l'impureté d'indice de rétention relatif 1,18.

1.3 - Le séchage de la solution éthérée avant la tosylation de l'alcool s'effectue sur tamis moléculaire comme précédemment mais une fraction importante de l'activité reste sur le tamis sans qu'il ait été possible de la récupérer. On recueille 25,1 mCi de tosylate de n-pentyle ^{14}C-5 dont la pureté a été contrôlée en CPV (97 °/₀).

1.4 - Le tosylate est purifié sur colonne de gel de silice : une partie de l'activité reste sur la colonne et n'est pas éluée par le solvant utilisé, ni par des solvants plus polaires (acétone et méthanol). On recueille 11,5 mCi de 59 radiochimiquement pur (contrôles CPV et CCM).

1.5 - La condensation de $\underline{\underline{59}}$ sur le dérivé sodé du (propyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne s'effectue avec un rendement global de 81,6 °/₀, l'analyse du mélange réactionnel montre la présence de 10-12 °/₀ de tosylate résiduel. L'éther tétrahydropyrannique de l'octyne-2 ol-1 ^{14}C-8 ($\underline{\underline{60}}$) est purifié par chromatographie de partage sur colonne de gel de silice et on obtient 7,2 mCi de $\underline{\underline{60}}$ de pureté radiochimique : 99 °/₀ (correspondant à un rendement radioactif brut de 62,6 °/₀ par rapport au tosylate $\underline{\underline{59}}$).

1.6 - L'alcoolyse de l'éther $\underline{\underline{60}}$ est effectuée dans le méthanol : il reste après extraction environ 2 °/₀ de $\underline{\underline{60}}$ non hydrolysé et le rendement radiochimique est de près de 95 °/₀.

1.7 - Après semi-hydrogénation stéréo-sélective dans le méthanol et sur palladium partiellement empoisonné (catalyseur de LINDLAR), on prépare le bromo-1 octène-2 ($\underline{\underline{51}}$) à partir de PBr_3 dans la pyridine et l'éther anhydres.

Le rendement radiochimique en $\underline{\underline{51}}$ (^{14}C-8) par rapport à l'iodure de méthyle ^{14}C est de 2,7 °/₀ mais le produit n'est qu'à 88 °/₀ de pureté radiochimique, les principales impuretés actives étant l'éther tétrahydropyrannique de l'octène-2 ol-1 (^{14}C-8), l'alcool $\underline{\underline{54}}$ (^{14}C-8) et des traces des composés saturés correspondants.

Le rendement radiochimique réel en $\underline{\underline{51}}$ (^{14}C-8) est donc de 2,4 °/₀ par rapport à $I^{14}CH_3$, la chute de rendement se situant essentiellement au passage de l'alcool amylique brut de synthèse au tosylate d'amyle purifié puisqu'on a entre ces stades un rendement radioactif de 8,3 °/₀ .

Les nouvelles difficultés rencontrées au cours de la tosylation de l'alcool amylique nous ont amenés à envisager un dispositif de piégeage particulier de 67 au cours de la purification en CPVP et permettant l'adaptation du piège représenté figure 13 (page 101) directement sur la rampe à vide. C'est en utilisant cette procédure expérimentale qu'a été réalisé le dernier essai de synthèse de l'acide linoléique ^{14}C-8.

2 - Deuxième essai de synthèse de l'acide linoléique ^{14}C-8 à haute activité spécifique

2.1 - n-pentanol ^{14}C-5

La synthèse de l'alcool amylique ^{14}C-5 (67) est réalisée dans les mêmes conditions expérimentales que celles définies pour l'essai précédent.

Cet essai est conduit à partir de 500 mCi de $Ba^{14}CO_3$, d'activité spécifique : 50,9 mCi/mM. Les rendements obtenus à chaque stade actif de la synthèse ainsi que la pureté radiochimique des produits correspondants sont rassemblés dans le Tableau XIX.

Comme on peut le constater, le rendement radiochimique en 67 à partir de l'iodure de méthyle ^{14}C est de l'ordre de 68 °/₀, correspondant à un rendement par rapport au carbonate de baryum ^{14}C de l'ordre de 54 °/₀ après purification et correspond bien à ce que l'on peut attendre à ce stade si l'on s'en réfère aux rendements théoriques de chaque réaction que nous avons effectivement obtenu dans les meilleurs cas au cours des essais précédents et qui conduisent à un rendement global de 55 °/₀ .

Au stade de la condensation de $I^{14}CH_3$ sur le dérivé sodé du (butyne-3' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne (43) nous avons pu isoler par distillation du solvant (THF) deux produits volatils radioactifs.

TABLEAU XIX

Synthèse de l'alcool amylique ^{14}C-5

Produit	Nom.	Activité (mCi)	Rendement radio-chimique	Rdt radioch. par rapport au stade précédent (°/o)	Pureté radio-chimique	Rendement théorique	Rendement théorique cumulé
$Ba\ ^{14}CO_3$	-	500	-	-	-	100	100
$I\ ^{14}CH_3$	-	396	100	79	-	80	80
$^{14}CH_3\text{-}C\equiv C\text{-}CH_2\text{-}CH_2OTp$	55	336	84,8	84,8	98	80	64
$^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_3\text{-}CH_2OTp$	56	329	83,1	97,9	97,5	100	64
$^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_3\text{-}CH_2OH$ brut	67	316	79,7	95,9	95,5	95	61
$^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_3\text{-}CH_2OH$ purifié	67	270	68,2	85,5	100	90	55

Ces produits représentent 7,3 °/₀ de l'activité totale (29 mCi) et sont constitués par environ 12 °/₀ d'iodure de méthyle résiduel et par une impureté radioactive qui est le même produit secondaire dont nous avons observé la formation au cours de l'essai précédent.

Nous avons essayé d'identifier cette impureté par confrontation avec un certain nombre de témoins en CPV analytique puis par spectrométrie de masse.

La masse moléculaire a d'abord pu être évaluée à partir des enregistrements obtenus en CPV ; on peut par planimétrie des pics correspondants obtenir une concentration approchée du produit dans le THF, et connaissant la concentration de la solution en activité et l'activité spécifique théorique, on peut en déduire la masse moléculaire que nous avons trouvée égale à 67 .

Par ailleurs, ce produit a pu être analysé par spectrométrie de masse en couplage avec un appareil à CPV et un séparateur moléculaire. Le spectre de masse montre un pic parent correspondant à une masse de 68 pour la molécule marquée une fois au ^{14}C. La masse moléculaire du composé inactif correspondant est de 66 et en bon accord avec le résultat précédent.

Parmi les explications possibles de la formation de ce produit secondaire, nous avions pu retenir celle correspondant à la formation d'un éther à partir du butyne-3 ol-1 : cet alcool provenant lui-même de la dégradation de son éther tétrahydropyrannique et l'on aurait eu une O-alcoylation du type :

$$HC\equiv C\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}OTp \longrightarrow HC\equiv C\text{-}CH_2\text{-}CH_2OH \longrightarrow HC\equiv C\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}ONa$$

$$\longrightarrow {}^{14}CH_3\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}C\equiv C\text{-}H$$

Mais après hydrogénation, la masse du composé que l'on devrait obtenir (méthoxy (^{14}C)-1 butane de masse 88) est incompatible avec celle qui est donnée par la spectrométrie de masse. Par ailleurs, si un tel schéma réactionnel était possible on devrait obtenir l'homologue supérieur correspondant à une O et C-alcoylations simultanées du butyne-3 ol-1 (méthoxy (^{14}C)-1 pentane).

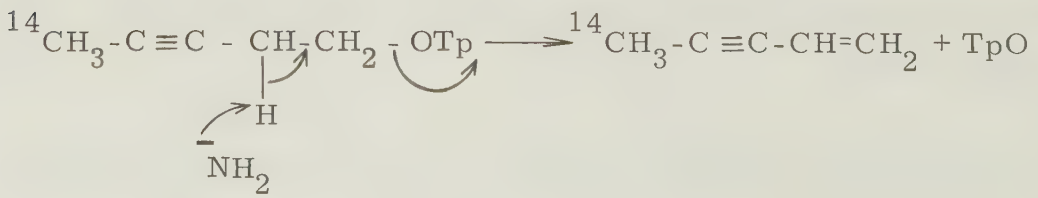
La masse de 68 ne peut correspondre qu'à deux formules brutes: $C_4{}^{14}CH_6$ et $C_3{}^{14}CH_2O$. Or l'absence d'oxygène est plus que probable (en effet, un oxygène conduirait à un pic (M-18) plus important qu'il n'est).

A partir de la formule brute $C_4{}^{14}CH_6$ on peut proposer la structure suivante (pentyne-2 ène-4 ^{14}C-1) :

$$^{14}CH_3\text{-}C\equiv C\text{-}CH{=}CH_2 \ .$$

L'étude du spectre de masse ne permet pas d'apporter une certitude quant à cette formule, on n'y trouve néanmoins aucun élément qui soit incompatible avec cette structure.

La formation de ce composé pourrait s'expliquer par la présence dans le milieu réactionnel d'une base forte (de l'amidure de sodium n'ayant pas réagi) qui arracherait un proton en α de la triple liaison sur le (pentyne-3' yloxy-1' ^{14}C-5')-2 tétrahydropyranne et l'on pourrait avoir :



Les essais d'hydrogénation de cette impureté de synthèse, devant conduire au n-pentane ^{14}C-1, n'ont pas permis de mettre en évidence une quelconque absorption d'hydrogène et le produit a les mêmes temps de rétention en CPV avant et après l'hydrogénation : mais il est néanmoins possible que les conditions dans lesquelles nous avons opéré n'aient pas permis de réaliser cette hydrogénation, notamment à cause de la dilution du produit (de l'ordre de 8.10^{-3} mM par cm^3 de solvant).

En définitive, la seule formule brute possible ($C_4\,^{14}C\,H_6$) nous fait, avec de bonnes raisons, penser à la formation de pentyne-2 ène-4 ^{14}C-1 qui est par ailleurs explicable sans toutefois que nous ayons pu prouver cette structure.

2.2 - Réaction du n-pentanol ^{14}C-5 avec le chlorure de p-toluène sulfonyle

Nous n'avons pas pu obtenir le p-toluène-sulfonate de n-pentyle ^{14}C-5 (59) en opérant dans les conditions classiques des réactions de tosylation / 94 /, c'est-à-dire à basse température (0°) et en présence d'une base organique telle que la pyridine, malgré toutes les précautions que nous avons pu prendre pour respecter les conditions d'anhydricité nécessaires à cette réaction : ces résultats étant d'ailleurs en contradiction avec ceux des essais préliminaires.

L'élévation de la température (c'est-à-dire en opérant à température ambiante) a bien permis l'obtention de 59 mais a également favorisé certaines des réactions secondaires possibles qui sont les suivantes :

a) Formation d'un chlorure d'alcoyle

b) Formation d'un sel de pyridinium

c) Formation d'un éther.

En général, la formation des sous-produits peut effectivement être évitée en opérant à une température voisine de 0° / 91 /.

Les esters de l'acide p-toluène-sulfonique réagissent avec bon nombre de sels de bases organiques sous léger chauffage pour donner les halogénures d'alcoyle. Ainsi KLAMANN / 106 / peut préparer les chlorures de butyle et d'octyle à partir des tosylates correspondants par action du chlorhydrate d'aniline ou de diméthylamine avec des rendements de 86 °/₀ et de 91 °/₀ mais ne constate pas la formation des sels d'azote quaternaires correspondants. De la même façon, DRAHOWZAL et KLAMANN / 107 / peuvent préparer différents chlorures d'alcoyle à partir des tosylates et du chlorhydrate de pyridinium par chauffage à 150° avec d'excellents rendements : dans ces conditions l'alcool libre ne réagit pas, mais l'hexanol-1 en présence de chlorure de tosyle en milieu pyridine, chauffé à 55°, conduit à un mélange de chlorure d'hexyle et de tosylate d'hexyle.

Ces exemples montrent que le chlorure d'alcoyle provient bien de la réaction d'un tosylate sur un sel de base organique et que, par conséquent, sa formation nécessite au préalable celle du tosylate correspondant.

La formation d'un sel de pyridinium a pu être observée même à basse température dans le cas particulier d'un 2-4 dinitrophénol / 94 /. L'emploi d'un solvant, sans utiliser un net excès de pyridine, réduit les chances de formation du sel de pyridinium et, en général, si on augmente la concentration en pyridine, on réduit le rendement en ester p-toluène-sulfonique / 108 /.

Nous avions d'ailleurs pu constater précédemment que le p-toluène-sulfonate de méthyle réagit instantanément à température ambiante sur la pyridine pour donner le p-toluène-sulfonate de N-méthyl-pyridinium. Les benzène-sulfonates d'alcoyle peuvent également donner

des sels de pyridinium par chauffage prolongé à 135° avec la pyridine : EMLING / 109 / obtient de bons rendements allant jusqu'à 90 °/₀ à partir du benzène-sulfonate de tétradécyle.

On peut également utiliser d'autres bases organiques et certains auteurs / 110 / préparent des sels de pipéridine à partir de méthyl-1 isopropyl-4 hydroxy-4 pipéridine et de divers tosylates avec des rendements quantitatifs en opérant dans divers solvants et par chauffage prolongé.

On voit que ces réactions secondaires peuvent avoir lieu même sans chauffage, à température ambiante, et nous avons effectivement constaté la formation de chloro-1 pentane ^{14}C-5 ($\underline{\underline{68}}$) et de p-toluène-sulfonate de N-pentyl (^{14}C-5') pyridinium ($\underline{\underline{69}}$) à l'exclusion cependant du di-amyl éther.

L'identification de $\underline{\underline{68}}$ a pu être réalisée par confrontation avec un témoin inactif en CPV sur plusieurs phases de polarités différentes. La structure de $\underline{\underline{69}}$ a pu être confirmée par confrontation des Rf observés en CCM avec ceux d'un témoin inactif.

Le bilan radiochimique à ce stade est donc le suivant :

Produit	Nom.	Activité (mCi)	Principales impuretés inactives
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-CH_2OH purifié	67	270	-
Phase éthérée :		108, 7	
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-Cl	68	98, 7	-
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-O-SO_2-C_6H_4-CH_3	59	10	
Phase aqueuse :			
$^{14}CH_3$-$(CH_2)_3$-NC_5H_5, CH_3-C_6H_4-SO_3	69	160	$C_5H_5\overset{+}{N}H$, Cl^- ; $C_5H_5\overset{+}{N}H$, CH_3-$C_6H_4SO_3^-$

2.3 - p-toluène-sulfonate de N-pentyl (^{14}C-5)-pyridinium (69)

Nous avons été amenés à réaliser, à partir du p-toluène-sulfonate de N-pentyl (^{14}C-5) pyridinium, divers essais de récupération de l'activité.

Les réactions des sels de N-alcoyl-pyridinium sont assez peu nombreuses, notamment si le radical alcoyle est aliphatique saturé. On connaît des réactions d'alcoylation à partir de sels d'ammonium quaternaire / 111 / et on aura par exemple :

$$Z\text{-}CH_2\text{-}\overset{+}{N}(R_1, R_2, R_3), \overset{-}{X} + MY \rightarrow Z\text{-}CH_2\text{-}Y + NR_1R_2R_3 + MX$$

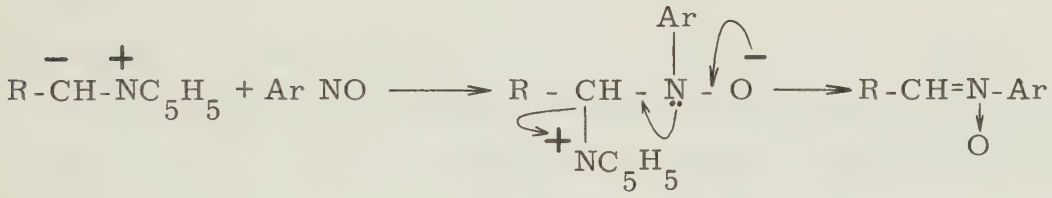
où Z peut être : R-CO-CH (R')- , $C_6H_4(OH)$-

mais les sels de pyridinium n'alcoylent pas les réactifs de Grignard. Nous avons cependant pu relever trois types de réactions dans lesquelles ces sels, quoique relativement stables, sont susceptibles d'intervenir.

a) En milieu alcalin un sel de pyridinium peut réagir sur la p-nitroso diméthyl aniline (Ar - N = 0) et conduire par l'intermédiaire d'un composé instable à structure "nitrone" à l'aldéhyde correspondant (KROHNKE / 112 /) et l'on aurait les réactions suivantes :

$$R\text{-}CH_2\text{-}\overset{+}{N}C_5H_5 \ , \ \overset{-}{X} \longrightarrow R\text{-}CH = N(O)\,Ar \longrightarrow R\text{-}CHO$$

le stade intermédiaire serait :



mais pour faciliter l'arrachement d'un proton en α de l'hétéroatome il faut sans doute qu'il y ait dans le radical R un groupement attracteur d'électrons.

b) De même que certains sels d'ammonium quaternaire réagissent avec un alcool / 113a / :

$$Ph\text{-}CH_2\text{-}\overset{+}{N}(R_1R_2R_3) \ , \ \overset{-}{Cl} + ROH \longrightarrow Ph\,CH_2\,OR + NR_1R_2R_3 \ , \ HCl$$

Certains sels de pyridinium peuvent réagir à chaud avec des alcools lourds et l'on aurait par exemple selon SETKINA / 114 / :

$$C_{10}H_{21}OH + CH_3\overset{+}{N}C_5H_5 \ , \ \overset{-}{I} \longrightarrow C_{10}H_{21}\,OCH_3 + NC_5H_5 \ , \ IH$$

le méthyl-décyl éther s'obtient avec un rendement de 93 °/₀ par rapport au sel de pyridinium et l'alcool décylique étant en excès, on obtient également, dans les conditions expérimentales utilisées (chauffage prolongé à 200°) du décène-1 et du di-décyl éther.

Il est également possible d'utiliser dans certains cas les acides gras ou leurs sels / 113 b / :

$$R\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}\overset{+}{N}C_5H_5\ ,\ \overset{-}{Cl} + R'\text{-}COOH \longrightarrow R'\text{-}COOR + R'\text{-}COO\text{-}CH_2\text{-}OR + R\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}OR$$

c) Enfin, une réaction plus généralement décrite est la coupure du cycle pyridinique en milieu fortement alcalin et qui conduit à l'amine primaire correspondante. On aura par exemple / 115 / :

$$C_2H_5\text{-}\overset{+}{N}C_5H_5\ ,\ \overset{-}{I} \xrightarrow{NH_4OH\ ,\ (NH_4)_2SO_3} C_2H_5NH_2$$

Mais on peut aussi utiliser une base alcaline, la réaction s'effectue avec de bons rendements dans la soude ou la potasse / 116 /.

En nous inspirant du second type de réactions nous avons pu essayer de faire réagir le p-toluène-sulfonate de N-pentyl-pyridinium sur l'alcool benzylique selon le schéma suivant :

$$C_6H_5\text{-}CH_2OH + C_5H_{11}\overset{+}{N}C_5H_5, C_7H_7\overset{-}{S}O_3 \longrightarrow C_6H_5\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}C_5H_{11} + H\overset{+}{N}C_5H_5,\ C_7H_7SO$$

L'hydrogénolyse ultérieure du benzyl-amyl-éther (70) aurait permis l'obtention de l'alcool amylique. En effet, on peut obtenir d'une façon similaire l'alcool butylique à partir de $C_6H_5CH_2$-O-C_4H_9 avec un rendement de 92 °/₀ par hydrogénolyse sur nickel Raney ou sur palladium en opérant à haute température et sous pression / 117 /.

Les essais que nous avons réalisés en bombe et à l'autoclave nous ont effectivement permis d'obtenir l'alcool amylique à partir de 69 inactif en utilisant l'alcool benzylique comme solvant et avec des rendements dans les meilleurs cas de l'ordre de 40 °/₀. Les résultats obtenus cependant ne sont pas reproductibles puisque dans certains cas on ne trouve pratiquement pas de traces de l'alcool amylique ni de l'éther 70 tandis que dans d'autres essais l'hydrogénolyse est incomplète.

De plus, les conditions particulièrement brutales de la réaction (pression de 100 à 150 atmosphères et température de 150 à 200°) font que cette réaction peut s'avérer d'un emploi difficile sur du matériel fortement radioactif en raison des risques de fuites et des contaminations possibles.

Nous avons par conséquent préféré utiliser le troisième type de réaction, c'est-à-dire la rupture de l'hétérocycle en milieu fortement alcalin et après un essai à faible activité spécifique, nous avons finalement obtenu à partir de 69 la n-pentylamine-1 (71) avec un rendement radioactif global de 69,5 °/₀ .

Il aurait été théoriquement possible de synthétiser le p-toluènesulfonate de pentyle à partir de 71 de la façon suivante :

$$Am\text{-}NH_2 \xrightarrow{C_7H_7SO_2Cl} Am\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}C_7H_7$$

Le p-toluène-sulfonamide conduit à l'ester après décomposition d'un dérivé intermédiaire (de type nitroso-amide), obtenu par traitement du sulfonamide par le nitrite de sodium dans l'acide acétique et l'on aurait d'après WHITE / 118 / :

$$Am\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}C_7H_7 \xrightarrow{1} Am\text{-}N(NO)\,SO_2\text{-}C_7H_7 \xrightarrow{2} Am\text{-}O\text{-}SO_2\text{-}C_7H_7$$

La formation du nitroso-amide (réaction 1) est quantitative tandis que sa décomposition dans l'hexane en présence de carbonate de sodium s'effectue avec un rendement de 55 °/₀.

2.4 - Chloro-1 pentane ^{14}C-5 (68)

La synthèse peut être poursuivie à partir du chloro-1 pentane de deux façons différentes :

- soit en essayant de réaliser une C-alcoylation à partir de magnésien de 68 sur un dérivé halogéné convenablement choisi.
- soit en préparant à partir de 68 le p-toluène sulfonate de n-pentyle ^{14}C-5.

En effet, le chloro-1 pentane que l'on obtient en solution éthérée très diluée sera difficilement isolable par les procédés classiques de purification que nous pouvons utiliser en raison de sa volatilité (et nous aurions les mêmes difficultés que nous avons rencontrées avec le bromo-1 pentane ^{14}C-5).

2.41 - Essais de C-alcoylation d'un halogéno-acétylénique par le magnésien du chlorure de n-pentyle ^{14}C-5

Le chloro-1 pentane (68) peut donner lieu à une C-alcoylation en faisant intervenir une synthèse organo-magnésienne.

On peut imaginer deux schémas possibles de réaction conduisant, l'un et l'autre, à l'éther tétrahydropyrannique de l'octyne-2 ol-1 :

a) Réaction de $\underline{\underline{68}}$ avec le magnésien d'un halogéno-acétylénique :

$$C_5H_{11}Cl + X\text{-}Mg\text{-}C\equiv C\text{-}CH_2OTp \longrightarrow C_5H_{11}\text{-}C\equiv C\text{-}CH_2OTp$$

b) Réaction d'un halogéno-acétylénique avec le magnésien de $\underline{\underline{68}}$:

$$C_5H_{11}MgCl + X\text{-}C\equiv C\text{-}CH_2OTp \longrightarrow C_5H_{11}\text{-}C\equiv C\text{-}CH_2OTp$$

En fait, les magnésiens du type $R\text{-}C\equiv C\text{-}MgX$ ne réagissent pas en général sur les halogénures d'alcoyle comme l'ont montré NIEUWLAND, DANEHY et KILLIAN / 124 /, tout au moins si on utilise du magnésium à haut degré de pureté. Il existe cependant des exceptions à cette règle, et la réaction catalysée par un sel de cuivre, peut donner le produit de condensation attendu avec de bons rendements, soit que l'on utilise du magnésium contenant des traces de cuivre, soit que l'on utilise un cyanure ou un halogénure cuivreux comme catalyseur. Les exemples de condensation qu'on peut trouver font alors intervenir des halogénures particulièrement réactifs comme des bromures de type allylique / 124 /, des éthers α-chlorés / 125 / ou certains iodures d'alcoyle comme les iodo-1 alcynes-1 / 129 / mais de concernent pas les chlorures aliphatiques saturés tels que $\underline{\underline{68}}$.

En ce qui concerne la seconde possibilité de réaction de condensation, on observe en général un échange fonctionnel entre le magnésien de l'halogénure d'alcoyle et l'halogéno-acétylénique / 130 / et l'on aura par exemple :

$$R\text{-}Mg\text{-}Br + R'\text{-}C\equiv C\text{-}Br \longrightarrow R\text{-}Br + R'\text{-}C\equiv C\text{-}Mg\text{-}Br$$

Cette réaction constitue d'ailleurs un prolongement de la méthode d'obtention classique des magnésiens acétyléniques par substitution d'un hydrogène acétylénique. Néanmoins les organo-magnésiens aliphatiques peuvent réagir sur certains chloro-acétyléniques, et notamment sur les éthers β-acétyléniques et l'on peut avoir, selon ZAKHARKIN / 131 / :

$$R\text{-}Mg\text{-}X + Cl\text{-}C\equiv C\text{-}CH(R')\text{-}OR'' \longrightarrow R\text{-}C\equiv C\text{-}CH(R')\text{-}OR'' + X\text{-}Mg\text{-}Cl$$

où R' et R'' désignent un radical aliphatique (C_2H_5 ou n-C_4H_9), le radical R pouvant être aliphatique ou aromatique (éthyl, isopropyl, isobutyl, n-butyl, phényl ...).

Les rendements obtenus par cette méthode vont de 99 °/₀ (en phényl-1 butoxy-3 heptyne-1 à partir du chloro-1 butoxy-3 heptyne-1) à 74 °/₀ (en éthoxy-5 nonyme-3 à partir du chloro-1 éthoxy-3 heptyne-1).

Nous avons essayé d'utiliser cette synthèse pour obtenir en deux stades actifs l'octyne-2 -ol-1 ^{14}C-8 et l'on aurait :

$$^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_4\text{-}MgCl + Cl\text{-}C\equiv C\text{-}CH_2\text{-}OTp \longrightarrow {}^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_4\text{-}C\equiv C\text{-}CH_2OTp$$

$$^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_4\text{-}C\equiv C\text{-}CH_2OH$$

2.411 - Préparation du (chloro-1' propyne-1' yloxy-3')-2 tétrahydropyranne (72)

Ce composé est accessible par différentes méthodes :

a) A partir du (propyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne (44), par addition d'une molécule d'halogène sur la triple liaison suivie d'une déhydrohalogénation par la potasse en milieu alcoolique.

b) A partir du chloro-3 propyne-2 ol-1 (73) dont il existe de nombreuses méthodes de synthèse. En particulier 73 peut être obtenu avec un rendement de 45 °/₀ à partir de l'alcool propargylique par action de l'hypochlorite de sodium selon JULIA et SURZUR / 132 /. Cette méthode ne permettant pas, selon les auteurs, l'obtention directe de 72 à partir de l'acétylénique (44).

En fait, il s'est avéré que la déhydrochloruration du (dichloro-1', 2'-propène-2' yloxy-3')-2 tétrahydropyranne (74) était particulièrement difficile et s'effectuait avec de mauvais rendements. De plus, le chloro-acétylénique obtenu contenant plusieurs impuretés était difficilement purifiable par distillation.

En définitive, c'est par la méthode à l'hypochlorite de sodium que nous avons pu obtenir 72 avec un rendement global de 17 °/₀ par rapport à l'alcool propargylique.

2.412 - Condensation d'un organo-magnésien aliphatique sur un éther β-(chloro-acétylénique)

Les essais à blanc ont été réalisés avec le magnésien du chlorure de butyle dans des conditions de dilution semblables à celles dans lesquelles se trouve le chloro-1 pentane ^{14}C-5 (c'est-à-dire de l'ordre de 2.10^{-2} mM/cm^3).

Il résulte de ces essais que la formation du magnésien en solution éthérée très diluée est particulièrement difficile et n'a pu être réalisée qu'après séchage de la solution éthérée de chlorure de butyle sur P_2O_5.

La condensation avec le (chloro-3' propyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne s'est effectuée avec des rendements de l'ordre de 30 °/₀

par rapport au chlorure après hydrogénation de l'éther tétrahydropyrannique obtenu.

Les rendements ayant paru insuffisants nous nous sommes orientés vers la seconde possibilité qui consiste à préparer le p-toluène-sulfonate de n-pentyle ^{14}C-5 à partir du chlorure de n-pentyle ^{14}C-5.

2.42 - Préparation du p-toluène-sulfonate de n-pentyle ^{14}C-5 (59)

Certains dérivés halogénés (les iodures et parfois les bromures d'alcoyle) réagissent avec les sulfonates d'argent pour donner les sulfonates d'alcoyle / 133 /.

Mais en général les possibilités d'application de cette réaction ainsi que les rendements sont limités par l'hétérogénéité du milieu réactionnel et les températures élevées bien souvent nécessaires.

L'utilisation de l'acétonitrile qui est un bon solvant des alcoylsulfonates d'argent comme milieu réactionnel constitue une amélioration appréciable de cette réaction puisque, dans la plupart des cas, la condensation peut s'effectuer à froid et avec de bons rendements.

Ainsi PATTISON et MILLINGTON / 134 / préparent une série de méthane-sulfonates d'alcoyle avec des rendements de 45 à 65 °/₀ à partir des iodures ou des bromures primaires correspondants, à froid, dans CH_3CN, et dans ces mêmes conditions, EMMONS et FERRIS / 135 / obtiennent des rendements de 65 à 97 °/₀ en préparant des mesylates et des p-toluène-sulfonates d'alcoyle à partir des iodures ou des bromures, voire à partir de chlorures de type allylique ou benzylique.

L'utilisation de chlorures aliphatiques droits n'étant cependant pas décrite, nous avons essayé de réaliser la condensation directe du chlorure de n-butyle sur le p-toluène-sulfonate d'argent dans différents solvants polaires (DMF, HMPT, DMSO, CH_3CN) devant faciliter l'ionisation de R-Cl. En fait, nous n'avons pu obtenir une condensation que dans le DMF et avec de mauvais rendements (15 à 20 °/₀) . Dans tous les cas où nous avons utilisé l'éther et un co-solvant la réaction est négative avec le chlorure tandis que l'on obtient le tosylate de butyle à partir de l'iodure avec de bons rendements (86 °/₀) dans un solvant mixte éther-acétonitrile (2 / 1) même dans le cas de solutions très diluées.

- Préparation du iodo-1 pentane ^{14}C-5

Le passage d'un chlorure d'alcoyle à l'iodure correspondant s'effectue traditionnellement à reflux de l'acétone ou de la méthyl-éthylcétone dans lesquelles l'iodure de sodium est relativement soluble : cette réaction constitue la substitution de FINKELSTEIN / 137 /.

La substitution du chlore par l'iode à partir de INa n'est pas réalisée dans l'éther. Elle est néanmoins possible, même dans le cas de solutions très diluées à condition d'utiliser un co-solvant comme l'acétone ou l'acéto-nitrile. Les meilleurs résultats que nous ayons enregistrés ont été obtenus avec CH_3CN qui, plus polaire que l'acétone, doit faciliter l'ionisation de RCl et qui, par ailleurs, constitue un aussi bon solvant de l'iodure de sodium (184 g/l à 25°). L'utilisation d'un co-solvant aprotique dipolaire comme le HMPT s'est avérée infructueuse, la seule réaction constatée étant l'oxydation $I^- \rightarrow I^0$ provoquant une coloration jaune de la solution.

Dans les conditions de dilution dans lesquelles nous sommes amenés à opérer, la vitesse de substitution est très faible et il faut, en général, de 100 à 120 heures pour que la réaction soit complète.

De multiples essais à blanc ont permis de définir les meilleures conditions expérimentales et nous avons finalement travaillé dans les conditions suivantes :

a) $^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_3\text{-}CH_2Cl \xrightarrow{INa} {}^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_3\text{-}CH_2\ I$

la réaction s'effectue dans un mélange d'éther et d'acétonitrile (1 : 3), à 40°, en 120 heures.

b) $^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_3\text{-}CH_2\ I \xrightarrow{Ts\ OAg} {}^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_3\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}SO_2\text{-}C_7H_7$

solvant : éther-acétonitrile (4 : 3), 60°, 12 heures.

Le rendement radiochimique global est de 78 °/₀ à partir de $\underline{\underline{68}}$ et on récupère 74,6 mCi de $\underline{\underline{59}}$ radiochimiquement à 98 °/₀.

2.5 - Acide linoléïque ^{14}C-18 ($\underline{\underline{36}}$)

Nous avons réalisé, à partir du p-toluène-sulfonate de n-pentyle ^{14}C-5 ($\underline{\underline{59}}$), deux synthèses de l'acide linoléïque ^{14}C-18.

La première de ces synthèses, réalisée à faible activité spécifique, conduit à un rendement radiochimique global de 11,3 °/₀, tandis que la seconde, réalisée à plus haute activité spécifique, donne un rendement de 2,8 °/₀ en $\underline{\underline{36}}$ non purifié.

Les rendements radiochimiques obtenus à chaque étape ont été rassemblés dans le Tableau XX (page 251) qui appelle quelques commentaires.

TABLEAU XX

Essais de synthèse de l'acide linoléïque ^{14}C-18

Nom.	Produit	Synthèse à faible A.S.			Synthèse à haute A.S.		
		Activité (mCi)	Rendement (°/₀)	Pureté (°/₀)	Activité (mCi)	Rendement (°/₀)	Pureté (°/₀)
59	$^{14}CH_3-(CH_2)_4-OSO_2-C_7H_7$ brut	18,9	100	98	55,7	100	98
59	$^{14}CH_3-(CH_2)_4-OSO_2-C_7H_7$ purifié	-	-	-	53,3	95,7	100
60	$^{14}CH_3-(CH_2)_4-C\equiv C-CH_2OTp$	12,6	66,7	93	44,2	79,4	60
38	$^{14}CH_3-(CH_2)_4-C\equiv C-CH_2OH$ brut	11,8	62,5	90	43,1	77,4	55
38	$^{14}CH_3-(CH_2)_4-C\equiv C-CH_2OH$ purifié	-	-	-	18,9	33,9	99
54	$^{14}CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2OH$	11,1	58,8	85	18,2	32,7	95
51	$^{14}CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2Br$	8,32	44,1	85	11,6	20,8	90
53	$^{14}CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_7-CO-N-(CH_3)_2$	6,44	34,1	80	5,32	9,5	80
46	$^{14}CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-CO-N-(CH_3)_2$	5,78	30,6	80	4,86	8,7	80
36	$^{14}CH_3-(CH_2)_4-(CH=CH-CH_2)_2-(CH_2)_6-COOH$ brut	3,37	17,8	80	1,56	2,8	90
36	$^{14}CH_3-(CH_2)_4-(CH=CH-CH_2)_2-(CH_2)_6-COOH$ purifié	2,13	11,3	99	-	-	-

Le rendement radioactif théorique que l'on peut atteindre en fin de synthèse, et qu'il est possible de déterminer en retenant les rendements moyens de chaque réaction que nous avons pu obtenir au cours des essais à blanc ou des essais faiblement actifs précédents, se situe, pour cette suite de réactions entre 20 et 40 °/₀. On peut voir que le rendement obtenu au cours de l'essai traceur (11 °/₀) s'écarte déjà de cet ordre de grandeur et que le rendement obtenu au cours de l'essai à plus haute activité spécifique s'avère être extrêmement faible.

Les principales raisons de cette chute de rendement résidant dans le fait que :

a) la condensation de 59 sur le (propyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne a été très incomplète puisque l'on retrouve près de 40 °/₀ du tosylate qui n'a pas réagi (et le rendement radiochimique en (octyne-2' yloxy-1' ^{14}C-8')-2 tétrahydropyranne (60) de cette réaction n'est que de l'ordre de 50 °/₀ .

b) la condensation du bromo-1 octène-2 ^{14}C-8 (51) sur le N-N diméthyl décyne-9 amide s'effectue avec un rendement radiochimique global de 46 °/₀ mais en tenant compte du degré de pureté des produits considérés, le rendement réel n'est que de 40 °/₀.

Nous avons par ailleurs été amenés, en ce qui concerne le second essai à réaliser plusieurs purifications intermédiaires par chromatographie de partage, notamment aux stades du tosylate d'amyle et de l'octyne-2 ol-1.

L'acide linoléïque ^{14}C-18 obtenu (avant et après purification) a pu être contrôlé par un certain nombre de techniques tant du point de vue de sa structure que de sa pureté chimique ou radiochimique, notamment :

a) Par CPV : la technique permet de séparer les acides gras qui ayant le même nombre d'atomes de carbone se différencient d'après leur degré d'insaturation. Elle ne permet pas de séparer dans les conditions habituelles d'emploi les isomères cis et trans des acides gras mono ou poly-éthyléniques.

b) Par CCM : en utilisant d'une manière systématique un certain nombre de solvants habituellement employés pour le contrôle des acides gras. Nous avons pu mettre en évidence, par cette technique, une impureté de synthèse qui a été éliminée par chromatographie en couche mince préparative. Cette impureté représente environ 15 °/₀ de l'activité. La forte absorption qu'elle présente en lumière U.V. nous fait penser qu'il y a eu une conjugaison des doubles liaisons. Néanmoins nous n'avons pas pu l'identifier à un acide gras par CPV : il doit donc probablement s'agir d'un produit de décomposition de l'acide linoléïque mais présentant une structure de diène conjugué.

c) Par spectrométrie RMN : l'étude du spectre de l'acide nous permet de confirmer sa structure en ce qui concerne les positions relatives des liaisons éthyléniques. On retrouve bien notamment les protons d'un méthylène déblindé, activé par deux doubles liaisons et caractéristiques d'une structure dièniques 1-4. Le spectre est superposable à celui de l'acide linoléïque témoin.

d) Par spectrométrie IR et UV : l'étude du spectre UV confirme bien qu'il n'y a pas de conjugaison des doubles liaisons, tandis que l'absence de bande à 970 cm^{-1} en IR montre qu'il n'y a pas eu d'isomérisation cis-trans au cours de l'hydrolyse alcaline du diméthylamide de l'acide linoléïque.

2.6 - Bilan de la radioactivité du second essai de synthèse

Nous avons récapitulé les résultats obtenus dans le Tableau XXI et qui constitue le bilan radioactif de cet essai de synthèse :

TABLEAU XXI

Bilan radioactif du second essai de synthèse de l'acide linoléïque ^{14}C-18

Produit	Nom.	Activité (mCi)	
$Ba\,{}^{14}CO_3$	-	500	
$^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_3\text{-}CH_2OH$	67	270	
$^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_3\text{-}CH_2\text{-}\overset{+}{N}C_5H_5,\ C_7H_7\overset{-}{SO_3}$	69	160	-
$^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_3\text{-}CH_2\text{-}NH_2,\ HCl$		108,8	-
$^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_3\text{-}CH_2\text{-}Cl$	68	-	108,7
$^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_3\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}SO_2\text{-}C_7H_7$	59	-	73,1
$^{14}CH_3\text{-}(CH_2)_4\text{-}(CH{=}CH\text{-}CH_2)_2\text{-}(CH_2)_6\text{-}COOH$	36	-	3,5

Partie Expérimentale

1 - Premier essai de synthèse à haute activité spécifique

A partir de 1,053 g (5,28 mM) de $Ba^{14}CO_3$ (activité : 300 mCi, activité spécifique : 56,75 mCi/mM correspondant à un enrichissement isotopique de 91,5 °/₀), on obtient 228 mg de $^{14}CH_3OH$ (rendement : 127,5 °/₀ en poids) et 456 mg (3,17 mM) de $I^{14}CH_3$ correspondant à un rendement pondéral de 60 °/₀ et une activité de 180 mCi.

1.1 - Alcool amylique ^{14}C-5 (67)

Le (butyne-3' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne (43) est distillé avant emploi sur colonne à bande tournante (Eb_{12} = 78-79°), contrôlé en CPV sur silicone OV_1 (6 °/₀), nitrile-silicone (10 °/₀) et Carbowax 20 000 (20 °/₀).

L'absence d'alcool libre est de plus vérifiée par spectrométrie IR (absence de la bande ν_{OH} à 3 460 cm^{-1}).

La condensation de ICH_3 sur le dérivé sodé de 43 s'effectue à partir de 6,55 mM (1,009 g) de 43 et 139,2 mg de sodium (6,05 mM) dans les conditions habituelles. Après réaction le ballon est refroidi à - 20° et le THF (60 cm^3) est transféré sous un vide de quelques millimètres en plusieurs fractions. Les "volatils" représentent 11,54 mCi et sont analysés en CPV sur nitrile-silicone (10 °/₀) à 30°. La principale impureté active, en dehors de $I^{14}CH_3$ (qui représente environ 10 °/₀ de l'activité) a un temps de rétention compris entre ceux de l'éther et du THF : les IRR étant en effet de 0,26 pour l'éther, 0,62 pour l'impureté volatile, 1,00 pour le THF (et 0,44 pour l'iodure de méthyle).

L'hydrogénation de l'acétylénique disubstitué sur PtO_2 (Adams) est réalisée dans un solvant mixte éther-méthanol. La consommation d'hydrogène est de 290 cm^3 pour une théorie de 293 cm^3. Après filtration on ajoute au mélange réactionnel 80 mg d'acide p-toluène-sulfonique dissout dans 5 cm^3 de méthanol et on laisse une nuit à froid sous agitation et après neutralisation par 10 cm^3 de NaOH N, on extrait en continu à l'éther et on sèche la solution éthérée sur Na_2SO_4. Les produits sont analysés en CPV et on observe les indices de rétention relatifs suivants :

	Impuretés radio-actives volatiles	Alcool amylique	Ether $\underline{\underline{56}}$
Nitrile-silicone, 125°	0, 33 - 0, 72 et 0, 84 (5 °/₀)	1, 00 (92 °/₀)	2, 97 (3 °/₀)
Dinonylphtalate (DNP), 125°	0, 23 et 0, 54 (4 °/₀)	1, 00 (93 °/₀)	3, 5 (3 °/₀)

L'éther est évaporé sous 35 mm et à - 25° : on trouve 1, 4 °/₀ de l'activité dans l'évaporat (1, 39 mCi). Le transfert de l'alcool amylique $\underline{\underline{67}}$ se fait dans 2 ampoules de 1 cm^3 calibrées, chacune contenant environ la moitié de l'activité, ce qui correspond à 91 mg de $\underline{\underline{67}}$ par ampoule. La purification par CPVP s'effectue sur Carbowax 20 000 comme dans les essais traceurs précédents. On réalise deux fractions par injection : les fractions correspondant à $\underline{\underline{67}}$ comptent respectivement 31, 0 mCi et 29, 0 mCi (elles sont chimiquement et radiochimiquement pures comme le montre l'analyse en CPV sur DNP, nitrile-silicone, Carbowax 1 540 et 20 000), les fractions correspondant aux impuretés inactives comptent 14, 4 mCi et 24, 5 mCi.

Ces derniers sont analysés en CPV sur Carbowax 20 000, 20 °/₀ (110°) :

- du point de vue radiochimique, 67 représente 85 °/₀ de l'activité. Les impuretés radioactives ont des indices de rétention relatifs de : 0,23 - 0,34 - 0,53 - 0,83 - 1,00 (AmOH) - 1,53 - 2,16 - 2,69.
  Le nombre de ces impuretés laisse penser qu'il doit y avoir une décomposition partielle de 67 au cours de la purification (pyrolyse dans l'injecteur).
- du point de vue chimique, 67 représente environ 5 °/₀ des produits inactifs, les principales impuretés ont les indices de rétention relatifs suivants : 0,28 (THF) - 0,53 (n-butane) - 0,55 (méthoxy-2 tétrahydropyranne : 58) - 1,00 (67) - 1,13 - 1,39 - 2,28.

L'analyse des produits de récupération en CPV sur silicone OV_1 (10 °/₀), 110°, conduit à des résultats voisins : 67 représente 87-88 °/₀ de l'activité et, du point de vue chimique, le signal qu'il donne représente environ 10-12 °/₀ du pic qu'il épaule (IRR : 1,18).

L'éther des fractions d'impuretés est évaporé à - 25° sous vide partiel (25 mm). Les pertes d'activités dans l'évaporat sont de 1,51 mCi. Les produits résiduels sont transférés dans deux ampoules scellées et après une nouvelle purification en CPVP dans les mêmes conditions que précédemment, on recueille 29,9 mCi (80 °/₀) dans les fractions d'impuretés et aucune activité dans les fractions devant correspondre à 67 .

1.2 - p-toluène-sulfonate de n-pentyle ^{14}C-5 (59)

L'alcool 67 (60 mCi soit 1,08 mM) en solution dans 20 cm^3 d'éther, séché sur $MgSO_4$ est introduit sur 200 cm^3 de tamis moléculaire 3 Å et extrait la nuit en continu par l'éther anhydre. On introduit 5 cm^3 de

pyridine anhydre et au mélange refroidi dans la glace on ajoute 1,5 g de chlorure de tosyle 63 (7,86 mM). Après 4 heures de réaction, l'excès de 63 est décomposé à l'eau, le milieu acidifié par HCl 6N (10 cm^3). Le tosylate 59 est extrait à l'éther et la solution est séchée sur $MgSO_4$. Une partie de l'activité (4,8 mCi) reste dans la phase aqueuse et ne peut être extraite ni par l'éther ni par l'hexane. L'activité restant sur le tamis ne peut être récupérée par lavage à l'éther ni par transfert en adaptant l'extracteur sur la rampe à vide. Elle peut néanmoins être relarguée par l'eau : après l'échauffement violent et refroidissement, on récupère 14,3 mCi de 67 qui subissent le traitement précédent et sont de nouveau adsorbés par le tamis 3 Å : après tosylation dans ces mêmes conditions (0,5 g de 63) et extraction de la phase aqueuse acidifiée, on recueille 3,5 mCi de tosylate. Les deux fractions de 59 rassemblées comptent 25 mCi. La purification est effectuée sur colonne de gel de silice à 20 °/₀ d'eau (activité IV), solvant d'élution : éther de pétrole, éther, benzène (75 / 15 / 10). Le produit élué est chimiquement et radiochimiquement pur (CPV sur silicone OV_1, 3 °/₀, 220° et CCM avec les différents solvants déjà utilisés). Après évaporation du solvant, on recueille 65,6 mg de 59 comptant 11,5 mCi soit une activité spécifique de 42,6 mCi/mM (baisse d'A.S. à partir du carbonate de baryum : environ 25 °/₀). L'activité restant en haut de colonne ne peut être éluée ni par l'acétone, ni par l'alcool méthylique, ni par l'eau (2 litres).

1.3 - Bromo-1 octène-2 ^{14}C-8 (51)

Le tosylate 59 (65,6 mg) est dilué avec le produit inactif préparé précédemment (1,157 g). L'A.S. obtenue est de 2,28 mCi/mM.

La condensation de 59 (5,04 mM) s'effectue sur le dérivé sodé du (propyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne (44) préparé à partir de

1,835 g (13,09 mM) de $\underline{\underline{44}}$, 274,3 mg de sodium (11,94 mAt.g) et 4,5 mg de nitrate ferrique. Le THF après réaction est évaporé à la rampe et compte 0,37 mCi. Le milieu réactionnel est repris à l'éther (60 cm^3) et lavé 3 fois par 20 cm^3 d'eau. Les eaux de lavage comptent 1,55 mCi. La fraction éthérée séchée sur sulfate compte 9,36 mCi.

Analyse CCM (solvant : éther de pétrole 75, éther 15, benzène 10) : (octyne-2' yloxy-1' ^{14}C-8')-2 tétrahydropyranne ($\underline{\underline{60}}$), Rf : 0,78 et tosylate d'amyle ^{14}C-5 ($\underline{\underline{59}}$), Rf : 0,50 représentant 12 °/₀ de l'activité. Purification de $\underline{\underline{60}}$ sur colonne (h = 1 200 mm, ∅ = 21 mm) de gel de silice Woehlm (activité IV), utilisant le même solvant. Débit : 8 cm^3/heure. $\underline{\underline{60}}$ sort en 48 cm^3 (tubes 48 à 54) et $\underline{\underline{59}}$ sort en 125 cm^3 (tubes 56 à 72). On recueille 7,2 mCi de $\underline{\underline{60}}$ (3,16 mM) pour un poids de 1,852 g (théorie 663,7 mg) : l'excès correspondant à $\underline{\underline{44}}$ qui n'a pas réagi et qui a un Rf voisin de celui de $\underline{\underline{60}}$ dans ce solvant (0,70 à 0,75). $\underline{\underline{60}}$ est repris par 20 cm^3 de n-pentane, 10 cm^3 de méthanol et 100 mg d'acide p-toluène-sulfonique. La méthanolyse s'effectue à reflux du solvant pendant 12 heures : l'acide est neutralisé par la soude N, après extraction on évapore les solvants sous vide partiel, on reprend par le n-pentane et on lave à l'eau pour éliminer l'alcool propargylique résiduel. On recueille 6,83 mCi d'octyne-2 ol-1 ^{14}C-8 ($\underline{\underline{38}}$) radiochimiquement à 96,8 °/₀ (une seule impureté radioactive : $\underline{\underline{60}}$) pour un poids de 443 mg (théorie 379 mg), une impureté inactive : $\underline{\underline{44}}$ résiduel.

L'hydrogénation de $\underline{\underline{38}}$ s'effectue dans l'éther et sur PtO_2 (Adams) à température ambiante. La consommation d'hydrogène est de 75 cm^3 (théorie : 67 cm^3). L'analyse en CPV ("Carbowax 20 000", 20 °/₀, 135°) montre la présence de 3-4 °/₀ d'octanol ^{14}C-8. Après filtration on recueille 6,63 mCi d'alcool α-éthylénique ($\underline{\underline{54}}$) . La solution éthérée de $\underline{\underline{54}}$ est séchée sur $MgSO_4$. On ajoute 5 cm^3 de pyridine anhydre et on

refroidit dans la glace, l'appareillage étant balayé par un léger courant d'azote sec. PBr_3 (0,25 cm^3, 710 mg) est introduit goutte à goutte. La réaction dure 3 heures, après acidification et extraction on recueille le produit bromé (51) en solution éthérée soit 4,77 mCi pour un poids de 448 mg. La pureté radiochimique est de 88 °/₀ .

2 - Deuxième essai de synthèse de l'acide linoléïque ^{14}C-18 à haute activité spécifique

2.1 - On part de 1,955 g de carbonate de baryum ^{14}C représentant 500 mCi (9,89 mM) à 50,6 mCi/mM (0,256 mCi/mg). L'enrichissement isotopique est dans ces conditions de 81,5 °/₀ .

On obtient 1 132 mg soit 7,83 mM d'iodure de méthyle ^{14}C pour une activité calculée de 395,5 mCi.

La condensation de $I^{14}CH_3$ s'effectue sur le dérivé sodé du (butyne-3' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne (43) obtenu à partir de 3,096 g de 43 (20,08 mM) et 413 mg de sodium (17,96 mM) avec 20,6 mg de $Fe(NO_3)_3$, $9H_2O$ (équivalent à 0,46 mM d'eau). Après réaction le THF est évaporé à la rampe, le dérivé sodé de 43 en excès est hydrolysé et le (pentyne-3' yloxy-1' ^{14}C-5')-2 tétrahydropyranne (55) est extrait à l'éther.

2.2 - Analyse des produits volatils

L'évaporat précédent compte 29 mCi. Les produits sont analysés en CPV sur nitrile-silicone GE-XE-60 (10 °/₀) 25° et sur "Porapak Q", 150°.

On ne constate aucune absorption d'hydrogène en effectuant l'hydrogénation sur PtO_2 à température ambiante et pression atmosphérique normale et les temps de rétention en CPV sont identiques avant et après l'essai d'hydrogénation.

Par ailleurs, si on traite une fraction par H_2SO_4 6N et après extraction à l'éther : on ne trouve pas d'activité dans la phase aqueuse, ce qui permet de conclure à l'absence de caractère basique.

A 60 cm^3 de cette solution de THF, on ajoute 60 cm^3 d'éther et on distille sur une colonne à plateaux. La principale impureté volatile distille avec le THF (62-63°) tandis que l'iodure de méthyle résiduel est entraîné auparavant par l'éther. On obtient de la sorte trois fractions : 19,6 cm^3 à 0,42 mCi/cm^3 ; 26,2 cm^3 à 0,36 mCi/cm^3 et 16,5 cm^3 à 0,22 mCi/cm^3, soit au total 21,2 mCi dans 62,7 cm^3, la première fraction comportant 6,5 °/$_o$ d'éther. Toutes les analyses seront réalisées à partir de la première fraction, la plus concentrée.

L'impureté volatile présente les indices de rétention relatifs suivants :

	Ether	Impureté volatile	THF
Nitrile-silicone (25°)	0,20	0,54	1,00
Porapak Q (150°)	0,48	0,59	1,00

Sur la seconde phase nous avons noté les IRR suivants pour quelques témoins :

- Méthanol	0,18
- Iodure de méthyle	0,42
- n-pentane	0,56
- Méthoxy-1 butane	0,75
- THF	1,00

Les enregistrements sur nitrile-silicone permettent de calculer une concentration de $5,54.10^{-4}$ g/cm^3 correspondant à une concentration en activité de 0,42 mCi/cm^3 (ou $8,22.10^{-3}$ mM/cm^3).

Le spectre de masse a pu être réalisé par le C.E.N.G. : étant donné sa très faible concentration, le produit a été étudié après couplage avec un appareil à CPV de façon à éliminer le solvant puis passage dans un séparateur moléculaire de façon à éliminer le gaz vecteur (hélium).

Le spectre ainsi obtenu ainsi que les conditions expérimentales sont représentés figure 26.

2.3 - L'hydrogénation de 55 nécessite 890 cm^3 d'hydrogène (théorie : 896 cm^3). Après filtration, la solution éthérée est concentrée à 20 cm^3. On ajoute 5 cm^3 de méthanol et 150 mg d'acide p-toluène sulfonique, et on chauffe 3 heures à 60°. L'acide est neutralisé par 50 cm^3 de potasse N et l'alcool amylique est extrait à l'éther.

- Contrôles de pureté :

1) En CPV, sur Carbowax 20 000 (15 °/$_o$, 95°) :

CONDITIONS OPERATOIRES

I°) - CPV : Hewlett - Packard 5750 G

- colonne : Nitrile - Silicone GE-XE 60
- température : 25° C
- température injecteur : I80° C
- gaz vecteur : hélium (30 cm3/mn)

2°) - Séparateur moléculaire : BIEMANN (250° C)

3°) - Spectromètre de masse : ATLAS CH 4

- pouvoir de résolution	500
- énergie des électrons	70 eV
- intensité du courant électronique	60 ua
- température source	250° C
- tension d'accélération	3 kV
- tension de multiplicateur d'électrons	3 kV

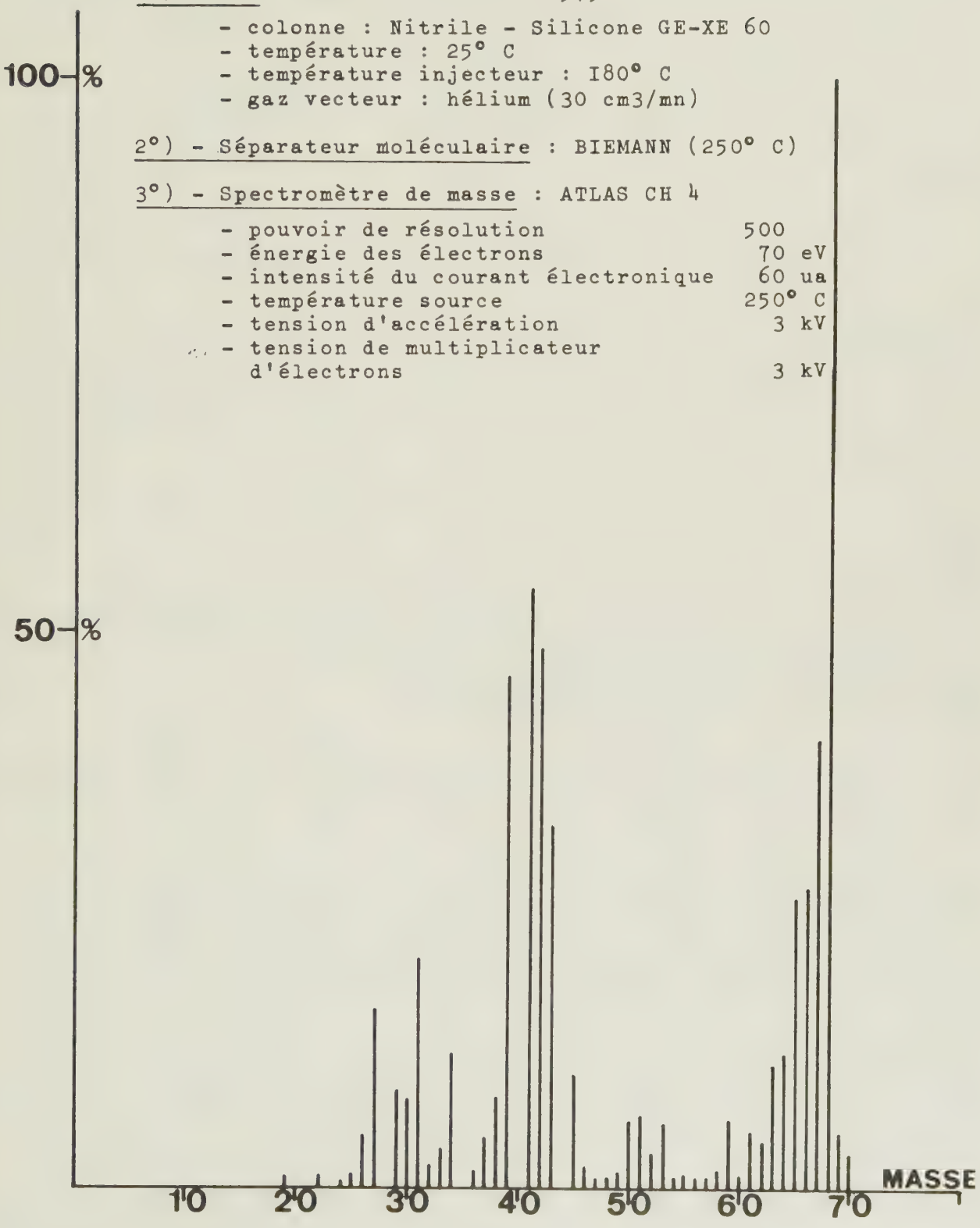


FIG. 26

Nature du produit	I R R	Abondance relative (composition radiochimique)
-	0,12	1,2 °/₀
Méthanol	0,20	-
-	0,22	0,2 °/₀
DHP	0,27	-
-	0,34	0,3 °/₀
-	0,38	-
-	0,45	0,7 °/₀
Butanol et 58	0,56	-
-	0,58	0,4 °/₀
-	0,83	-
Pentanol	1,00	95,5 °/₀
-	1,66	-
56	2,74	1,7 °/₀

56 : méthoxy-2 tétrahydropyranne

58 : pentyloxy (^{14}C-5')-2 tétrahydropyranne.

2) En CCP (solvant : éther de pétrole, éther, benzène, 75 / 15 / 10)

Produit	Rf	Abondance relative
-	0	2,2 °/₀
Pentanol	0,21	96 °/₀
56	0,92	1,8 °/₀

La solution éthérée compte à ce stade 315, 6 mCi, soit un rendement radiochimique en $\underline{\underline{67}}$ par rapport à $I^{14}CH_3$ de 79, 7 °/₀ .

L'éther (210 cm^3) est évaporé à - 25° et sous 34 mm.

Les pertes par évaporation sont de 5, 7 mCi représentant 1, 8 °/₀ de l'activité.

Le transfert de $\underline{\underline{67}}$ s'effectue dans 6 ampoules à sceller à l'aide de l'appareillage que nous avons précédemment décrit (figure 25).

Il reste dans le ballon contenant l'alcool un résidu non transférable comptant 7, 2 mCi (2, 3 °/₀ de l'activité) et qu'on peut identifier à l'éther tétrahydropyrannique $\underline{\underline{56}}$.

Les six fractions sont purifiées tour à tour :

Fraction	Température de l'étuve	Temps de rétention de $\underline{\underline{67}}$ en mn	Temps de piégeage de $\underline{\underline{67}}$ en mn	I R R $\underline{\underline{67}}$ / butanol	Activité des fractions d'impuretés
1	120°	25	5, 8	1, 65	1, 8 mCi
2	105°	39	9, 5	1, 70	1, 8 mCi
3	100°	43	10	1, 80	1, 6 mCi
4	100°	39	8, 5	1, 66	1, 7 mCi
5	100°	45	12, 4	1, 75	1, 6 mCi
6	100°	50	12, 5	1, 77	1, 6 mCi

Les pertes en activité dans les fractions d'impuretés représentent 10, 1 mCi soit 3, 3 °/₀ de l'activité de départ (302, 7 mCi).

Les pièges contenant $\underline{\underline{67}}$ sont après chaque purification adaptés sur la rampe à vide et l'alcool est transféré dans un ballon de 250 cm^3.

Quand les 6 fractions sont ainsi transférées, le ballon est réchauffé à 0° et balayé par un courant d'azote sec qui sort par les by-pass (ce qui permet de vérifier qu'il n'y a pas de pertes par entraînement).

Toujours sous courant d'azote, on introduit 20 cm^3 d'éther anhydre (séché sur tamis moléculaire puis sur sodium), puis 5 cm^3 de pyridine anhydre et 6 g de chlorure de tosyle.

La réaction se poursuit 4 heures à 0° et des prélèvements sont effectués toutes les demi-heure. Le chlorure de tosyle se dissout assez rapidement mais on ne constate pas la formation d'un précipité de chlorhydrate de pyridine. Le ballon réactionnel est alors réchauffé à température ambiante et la réaction se poursuit la nuit. L'analyse des produits est effectuée :

a) Par CPV, et on peut constater

- la présence d'un seul produit radioactif dont les temps de rétention coïncident avec ceux du chlorure d'amyle.
- l'absence complète d'alcool amylique et l'on a les indices de rétention suivants :

Phase	Température	AmCl (68)	AmOH (67)	Pyridine
Nitrile-silicone 10 °/₀	100°	0,52	1,14	1,00
di-(n-nonyl) phtalate 10 °/₀	120°	0,77	1,23	1,00
Silicone OV_1 6 °/₀	75°	1,11	1,24	1,00
Carbowax 20 000 15 °/₀	90°	0,44	1,22	1,00

Il faut noter que les sels de pyridinium ne sont pas visibles en CPV analytique. Par ailleurs, sur silicone OV_1 en travaillant en programmation linéaire de température de 75 à 250° (7, 5°/min), on peut voir un second pic actif représentant environ 8-10 °/₀ de l'activité décelable et qui correspond au tosylate 59 .

b) Par CCM sur plaques de gel de silice fluorescent (Merck F_{254}), solvant : éther de pétrole, éther, benzène (75 / 15 / 10).

On peut voir deux produits radioactifs, l'un ne migrant pratiquement pas (Rf : 0, 05) correspondant au sel de pyridinium 69 et l'autre de Rf : 0, 56, représentant 5 à 6 °/₀ de l'activité décelée sur la plaque et correspondant à 59 . Il faut noter que par cette méthode, les produits volatils s'évaporant pendant le développement ne laissent pas de traces, ce qui est précisément le cas pour 68 .

Après hydrolyse du chlorure de tosyle résiduel, la solution aqueuse est acidifiée par HCl 6N et à l'éther :

- on recueille dans la solution éthérée : 108, 7 mCi dans un volume de 76 cm^3, dont environ 8-10 °/₀ de 59 d'après l'analyse CPV sur silicone OV_1 (6 °/₀) à 250°.
- la phase aqueuse comprenant 69 , le p-toluène-sulfonate de pyridinium provenant de la décomposition du chlorure de tosyle et du chlorhydrate de pyridinium compte 160 mCi pour un volume de 85 cm^3. Le contrôle de la pureté radiochimique de 69 par CCM montre que la totalité de 59 est bien dans la phase éthérée.

2.4 - p-toluène-sulfonate de N-(n-pentyl ^{14}C-5)-pyridinium (69)

2.41 - Préparation de 69 inactif

40, 9 g d'alcool amylique (67) et 88, 5 g de chlorure de tosyle sont dissous dans 150 cm^3 de pyridine refroidis dans un bain de glace. On laisse 3 heures sous agitation et on filtre le précipité de chlorhydrate de pyridine.

Le précipité est séché à poids constant au dessicateur : on trouve 54, 4 g pour une théorie de 53, 6 g.

Le tosylate 59 est chauffé une nuit à reflux de la pyridine. Le sel de pyridinium cristallisé est filtré et abondamment lavé à l'acétone puis à l'éther et recristallisé dans l'éther puis dans un mélange acétone-eau. On trouve après séchage à poids constant 118 g de 69 correspondant à un rendement de 80 °/$_o$ par rapport à 67 (F = 138-138, 5°).

- Spectre RMN (60 MHz, solvant : CD_3CN, 99, 9 °/$_o$) :

. 3 protons méthyl à 54 cps sur la chaîne aliphatique
. 6 protons $-CH_2-$ à 80 cps du radical n-pentyl
. vers 120 cps : les protons du méthyl de l'acétonitrile deutéré
. à 139 cps : 3 protons méthyl de type toluène
. un triplet à 276 cps correspondant aux protons du méthylène en α de l'azote quaternaire
. 4 protons benzéniques à 429 et 458 cps
. 5 protons pyridiniques à 485, 508 et 545 cps.

Le spectre RMN de 69 est reproduit en figure 27.

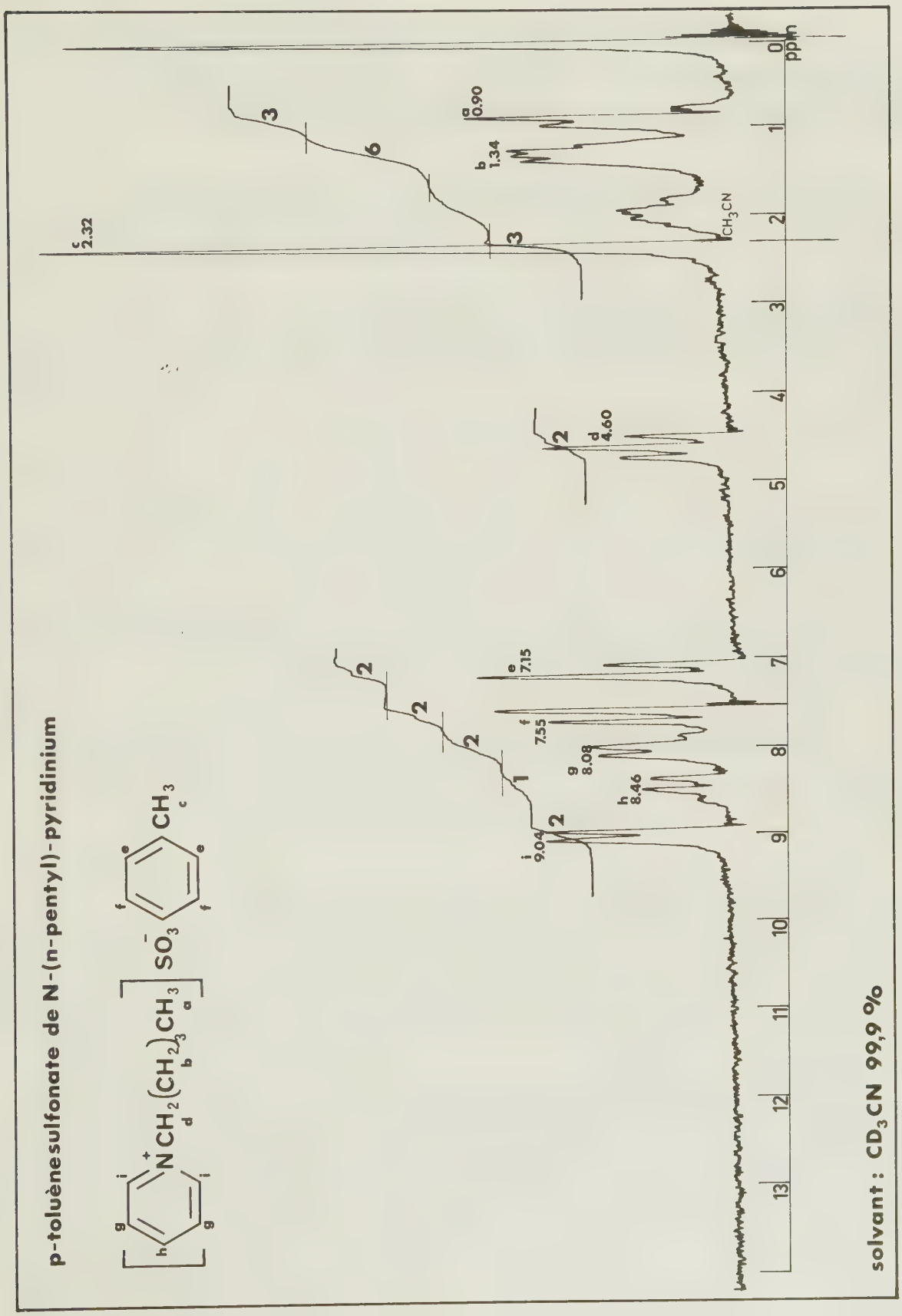

p-toluènesulfonate de N-(n-pentyl)-pyridinium
solvant : CD_3CN 99,9 %
ppm
CH_3CN

FIG. 27

- Chromatographie en couche mince

La littérature donne un certain nombre d'indications concernant la chromatographie des sels de n-alcoyl-pyridinium (et surtout les halogénures). Les différents solvants suivants ont pu être utilisés :

. Solvant A / 119 / = CCl_4, acétate d'éthyle, méthanol (80 / 12/ 8)
. Solvant B / 120 / = éthanol, eau, HCl concentré (35 / 60 / 5)
. Solvant C / 121 / = éthanol, HCl N (55 / 45)
. Solvant D / 122 / = propanol, ammoniaque (2 / 1)
. Solvant E / 122 / = acétate d'éthyle, méthanol, ammoniaque (12 / 3 / 1)
. Solvant F = eau, acide acétique (1 / 1)

Les meilleurs résultats sont obtenus avec les solvants B , C , D et F dans lesquels 69 a les Rf suivants : 0,48 - 0,53 - 0,69 et 0,47.

La révélation se fait en lumière U.V. (254 nm) après pulvérisation d'une solution alcoolique de dichlorofluorescéïne.

Le produit actif a même Rf que le témoin dans tous les systèmes de solvant. Les sels de pyridine ont dans les solvants B et C des Rf de 0,76 et 0,80.

2,42 - Réaction de l'alcool benzylique avec 69

5 mM (1,6 g) de 69 sont introduits dans une bombe de 125 cm^3 avec 10 cm^3 d'alcool benzylique (97 mM) dans lequel 69 est partiellement soluble. La bombe est chauffée à l'autoclave 12 heures à 200°. Après refroidissement on introduit le catalyseur (palladium sur charbon) et on met la bombe sous pression d'hydrogène (150 atmosphères). Après chauffage d'une nuit à 120°, le mélange des produits réactionnels est analysé en CPV sur nitrile-silicone (10 °/₀) à 160°. On peut identifier dans le mélange avec les

- du toluène	0,14
- l'alcool amylique	0,18
- l'aldéhyde benzoïque	0,53
- l'alcool benzylique	1,00
- le benzyl-amyl éther ($\underline{\underline{70}}$)	1,19

Un témoin de $\underline{\underline{70}}$ pour CPV est préparé à partir de $\underline{\underline{67}}$ via l'alcoolate et de chlorure de benzyle.

De la même façon on prépare un témoin d'éther dibenzylique à partir d'alcool benzylique, vis l'alcoolate et de chlorure de benzyle.

Sur silicone OV_1 (6 °/₀), à 220°, on obtient les indices de rétention suivants : éther dibenzylique : 2,72 et $\underline{\underline{70}}$: 1,00.

L'alcool amylique peut être dosé à l'aide d'un étalon interne (n-tétradécane) et la quantité d'éther $\underline{\underline{70}}$ est évalué par planimétrie du pic correspondant. Dans les meilleurs cas, environ 40 à 45 °/₀ de $\underline{\underline{69}}$ ont réagi et le radical amyl se retrouve pour 60 °/₀ sous forme alcool et 40 °/₀ sous forme ester : ce qui indique une hydrogénolyse incomplète.

2.43 - Rupture de l'hétérocycle pyridinium

1,6 g (5 mM) de $\underline{\underline{69}}$ sont chauffés 5 heures à reflux dans 40 cm^3 d'une solution de potasse 4 N, après extraction à l'éther, on constate dans la phase organique la présence de n-pentylamine ($\underline{\underline{71}}$) qu'on peut isoler sous forme de chlorhydrate.

A 5 cm^3 de la solution aqueuse de $\underline{\underline{69}}$ comptant 3,41 mCi on ajoute 1,224 g de $\underline{\underline{69}}$ inactif (l'activité spécifique est alors de 0,88 mCi/mM). On ajoute 30 cm^3 de potasse 4 N et on chauffe 2 heures à reflux.

On distille ensuite environ 220 cm^3 d'eau, le distillat est recueilli dans un barboteur contenant de l'acide chlorhydrique N. La solution acide compte 1,64 mCi, ce qui correspond à un rendement radiochimique de 48 °/₀.

La pentylamine est analysée par chromatographie sur papier (Whatman n° 1). Le solvant utilisé est composé de n-butanol, acide acétique, eau (40 / 10 / 40). Durée du développement : 15 heures.

Le Rf de 0,75 correspondant à celui d'un témoin inactif, est en accord avec celui de la littérature / 123 /.

Le sel de pyridinium $\underline{\underline{69}}$ à haute activité spécifique est traité de la même façon. On ajoute 128 g de KOH à la solution aqueuse dont le volume final est de 460 cm^3. Un tube plongeur est adapté sur le ballon et un courant d'azote balaye la solution pendant toute la durée de l'entraînement à la vapeur. On recueille le distillat dans deux barboteurs à HCl N montés en série.

Le bilan radiochimique de la réaction est le suivant :

	Volume (cm^3)	Temps (h)	Activité (mCi)	Rendement radiochimique (°/₀)
Départ ($\underline{\underline{69}}$)	460	-	156,6	100
1ère distillation	300	3,5	93,2	59,5
2ème distillation	490	3,5	13,8	8,8
3ème distillation	380	3	1,2	0,8
Barboteurs	240	-	0,6	0,4
Total ($\underline{\underline{71}}$)	1 410		108,8	69,5

2.5 - Chlorure de n-pentyle ^{14}C-5

2.51 - (chloro-1' propyne-1' yloxy-3')-2 tétrahydropyranne (72)

2.511 - Synthèse par le (dichloro-1', 2' propène-2' yloxy-3')-2 tétrahydropyranne (74)

105 g (0,674 M) de (propyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne (44) dans 200 cm^3 de CCl_4 sont refroidis à 0°. Un courant de chlore barbote dans la solution. Lorsque l'absorption semble terminée, la solution est lavée par 3 fois 150 cm^3 de Na_2CO_3, 5 °/₀, 3 fois 150 cm^3 d'eau et séchée sur Na_2SO_4.

L'analyse de 74 en CPV sur nitrile-silicone 10 °/₀ (150°) montre que 44 a entièrement réagi et qu'un certain nombre d'impuretés se sont formées. Le pic correspondant à 74 est dédoublé (indices de rétention relatifs : 1,00 et 1,04) : ce qui correspond aux formes cis et trans (environ 2/3 de dérivé trans). La proportion de forme trans obtenue est en accord avec celle qu'ont observé différents auteurs au cours de la chloruration de composés de type R-C≡CH et qui est de l'ordre de 60 à 70 °/₀ / 126 /. La principale impureté se présente également sous forme d'un pic dédoublé (0,34 et 0,37) et doit correspondre au dichloro-2,3 propène-2 ol-1 (75) sous ses formes cis et trans. On trouve d'autres impuretés plus lourdes (2,34 et 3,82) qui doivent correspondre à des dérivés polyhalogènes dont on observe généralement la formation au cours de ce type de réactions / 127 /. Le solvant est évaporé et après distillation sous vide partiel (Eb_{12} = 92° à 105° sans paliers) on récupère 79 g de produit.

La déhydrochloruration est effectuée dans 120 cm^3 d'éthanol par 34 g de potasse / 128 /, une nuit à reflux. L'alcool est distillé, on reprend à l'eau et 72 est extrait à l'éther. En fait, on obtient un mélange

de 72 et 74 (sous les deux formes cis et trans) à environ 25 °/₀ du premier.

Une seconde déhydrohalogénation effectuée par la potasse en bombe à 200° conduit à des résultats identiques.

2.512 - Synthèse par le chloro-3 propyne-2 ol-1 (73)

L'hypochlorite de sodium préparé d'après la réaction suivante :

$$2\ NaOH + Cl_2 \longrightarrow NaClO + NaCl + H_2O$$

est dosé par le thiosulfate de sodium :

$$NaClO + 2\ IK + H_2O \rightarrow NaCl + 2\ KOH + I_2$$

$$I_2 + 2\ Na_2S_2O_3 \longrightarrow 2\ INa + Na_2\ S_4O_6$$

Le titre de la solution en soude est déterminé après dosage de l'hypochlorite en tenant compte de la potasse libérée au cours du dosage de l'iode.

202 g (5, 05 M) de soude sont dissous dans 2 litres d'eau distillée. Le ballon est refroidi dans un bain de glace et on effectue un barbotage de chlore dont 108 g (1, 52 M) sont absorbés en une heure.

La solution est alors 0, 88 N en NaOH et contient 0, 735 M/l d'hypochlorite de sodium.

On effectue un violent barbotage d'azote dans la solution qui devra être maintenue pendant toute la durée de la réaction. L'alcool

propargylique (42 g d'alcool (0, 71 M) contenant 6 °/₀ d'eau, déterminés par dosage potentiométrique selon la méthode Carl-Fisher). La concentration en hypochlorite et la normalité de la solution sont déterminées toutes les heures.

Après 16 heures, la solution titre 0, 250 M/l en NaCl O correspondant à une consommation de 0, 97 M soit un excès théorique de 37 °/₀. La normalité est de 1, 19 N correspondant à la formation de 0, 62 M de soude donc un défaut théorique de 13 °/₀. Après 18 heures, les dosages indiquant les mêmes résultats, la réaction est arrêtée et on extrait $\underline{\underline{73}}$ par 3 fois 1 litre d'éther. Les fractions éthérées sont réunies, lavées et séchées.

On recueille 37 g de produits analysés en CPV sur Carbowax 20 000 à 135° : il reste 9-10 °/₀ d'alcool propargylique (IRR : 1, 00 et $\underline{\underline{73}}$: 2, 82).

L'alcool propargylique peut être éliminé par distillation sous vide partiel de $\underline{\underline{73}}$. On ne garde que les fractions de distillation dans lesquelles il n'ya plus d'alcool et on recueille 13 cm^3 (16 g) de $\underline{\underline{73}}$. Rendement : 25 °/₀ (Eb_{12} = 47-48°, n_D^{25} = 1, 4698.).

Le spectre RMN de $\underline{\underline{73}}$ est réalisé sans solvant :

- le proton alcool est visible vers 120 cps (2, 08 ppm)
- les 2 protons méthylènes donnent un doublet très déblindé à 254 cps (4, 24 ppm)
- le triplet du proton acétylénique de l'alcool propargylique à 140 cps (2, 3 ppm) a totalement disparu.

Spectre IR (entre deux faces NaCl) :

- la bande de vibration d'allongement de la triple liaison s'est déplacée de 2 145 cm^{-1} (triple liaison d'un acétylénique vrai dans l'alcool propargylique) à 2 250 cm^{-1} (caractéristique d'un acétylénique disubstitué).
- bande ν_{OH} vers 3 300 cm^{-1}
- disparition de la bande ν_{C-H} caractéristique d'un proton acétylénique vers 3 400 cm^{-1}.

- Synthèse du (chloro-1' propyne-1' yloxy-3')-2 tétrahydropyranne (72)

A 16 g de 73 et 2 gouttes de HCl concentré refroidis dans la glace on ajoute 15,6 g de dihydropyranne goutte à goutte. La réaction est très exothermique. Après 4 heures de réaction, il reste environ 3 à 5 °/₀ de 73 et cette proportion semble ne plus varier.

L'acide est neutralisé par une solution N de potasse et 72 est extrait à l'éther et distillé sous azote. Eb_{12} = 95-96° , n_D^{24} = 1,4761.

- Analyse $C_8H_{11}ClO_2$:

Calculé °/₀ :	C 55,02	H 6,35	Cl 20,30
Trouvé °/₀ :	54,88	6,26	20,48

On recueille 20,6 g de produit, correspondant à un rendement de 17 °/₀ par rapport à l'alcool propargylique. La pureté chimique d'après l'analyse en CPV est de 98 °/₀, avec environ 0,5 °/₀ de 73 .

2.52 - Condensation de n-C_4H_9MgCl avec 72

2.521 - Formation du magnésien n-C_4H_9MgCl

Plusieurs essais sont réalisés à partir de 3 mM de chlorure de butyle et de 3,1 mAt-g de magnésium en copeaux (FLUKA), dans 100 cm^3

d'éther déperoxydé sur alumine basique d'activité I et séché sur tamis moléculaire 3 Å. La réaction se poursuit au moins 48 heures, dans certains cas au reflux de l'éther.

Tous ces essais se sont avérés infructueux même en présence de traces d'initiateurs ($HgCl_2$, I_2, Br-CH = CH_2).

Dans une autre série d'essais, la solution éthérée de chlorure de butyle est transférée par la rampe sur P_2O_5 dans un ballon de 250 cm^3 puis sur le magnésium. La réaction dans ce cas démarre après quelques heures et on constate que la solution éthérée se trouble légèrement tandis que le magnésium disparaît presque complètement.

- Dosage de l'organomagnésien

Il s'effectue par carbonatation de n-C_4H_9MgCl.

On forme le magnésien comme précédemment à partir de 2,97 mM (275 mg) de n-C_4H_9Cl. Le CO_2 obtenu par attaque sulfurique de 1,2 g de $BaCO_3$ est séché sur P_2O_5 et transféré sur la solution éthérée de n-C_4H_9MgCl. La carbonatation s'effectue en 1 h 30 à - 20°. La solution est traitée par 3 cm^3 de H_2SO_4 6N. On ajoute 3 g de Ag_2SO_4 et on agite la nuit. Après filtration, l'éther est évaporé et l'acide valérianique, entraîné à la vapeur est titré par la soude N/10 en présence de phénolphtaléine. On trouve 2,41 mM d'acide ce qui correspond à un rendement global de 81 °/₀ .

2.522 - Condensation de n-C_4H_9MgCl avec 72

Le magnésien est formé après 36 heures d'agitation à température ambiante à partir de 80,8 mg de magnésium (3,32 mAt-g) et 294 mg

de chlorure de butyle (3,17 mM). $\underline{\underline{72}}$ (576 mg soit 3,30 mM) est introduit à contre-courant d'azote dans 5 cm^3 d'éther. La réaction est très légèrement exothermique et on constate l'apparition d'un léger trouble. Après traitement par l'eau et extraction à l'éther, les produits sont hydrogénés (PtO_2 Adams comme catalyseur, consommation d'hydrogène : 139 cm^3 pour une théorie de 148 cm^3) et analysés en CPV sur Carbowax 20 000, 20 °/₀ , 150°.

L'heptyloxy-2 tétrahydropyranne a un indice de rétention de 2,00 ($\underline{\underline{72}}$: 1,00). Le rendement correspondant est de 31 °/₀. Après méthanolyse on peut identifier l'alcool libéré à un témoin d'heptanol-1.

Un autre essai conduit dans des conditions identiques à un rendement de 28 °/₀ en heptanol-1.

2.53 - Essais de condensation d'un halogénure d'alcoyle sur le p-toluène-sulfonate d'argent ($\underline{\underline{76}}$)

$\underline{\underline{76}}$ est préparé selon EMMONS et FERRIS / 135 / : à 50 cm^3 d'eau on ajoute 29 g (0,171 M) et 16,5 cm^3 de NH_4OH (10,33 N). L'oxyde d'argent Ag_2O est filtré, séché puis ajouté à une solution de 30 g d'acide p-toluène-sulfonique (0,165 M) dans 60 cm^3 d'acéto-nitrile. La solution est filtrée et après évaporation du solvant , $\underline{\underline{76}}$ est recristallisé dans le minimum de CH_3CN (36,7 g pour un rendement de 80 °/₀).

L'argent est dosé par la méthode de Vohlard.

- Analyse $C_7H_7AgO_3S$:	Calculé °/₀ :	C	30,13	H	2,53	Ag 38,65
	Trouvé °/₀ :		30,85		2,62	38,29

La condensation de n-C_4H_9Cl sur $\underline{\underline{76}}$ s'effectue à froid puis par chauffage prolongé. Les résultats obtenus ont été rassemblés dans le Tableau XXII (page 280). L'analyse des produits est effectuée en CPV sur silicone OV_1 (3 °/₀) à 175° ou en programmation linéaire de température (témoins : tosylates de méthyl et de pentyl : 1, 00 et 2, 58, tosylate de n-butyl : 1, 90).

Le précipité de $\underline{\underline{76}}$ ne se dissout pas dans les mélanges de solvants à base d'éther. Dans le DMF et le HMPT, le précipité prend une teinte, respectivement, beige et lie-de-vin.

- Traitement de l'essai à partir de n-C_4H_9I

Après 18 heures de reflux, le solvant est distillé, le tosylate est repris à l'éther et lavé à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant, on recueille 394 mg (1, 72 mM) de $TsOC_4H_9$ (rendement : 85, 6 °/₀).

- Spectre RMN de $TsOC_4H_9$ (60 MHz, sans solvant, TMS)

. 3 protons méthyl aliphatiques à 0, 86 ppm (52 cps)
. 4 protons méthylène du radical butyl à 1, 48 ppm (89 cps)
. 3 protons méthyl de type "toluène" à 2, 42 ppm (145 cps)
. un triplet à 3, 94 ppm (236 cps) correspondant aux 2 protons méthylène en α de SO_3
. 4 protons du cycle benzénique à 7, 28 et 7, 72 ppm (437 et 463 cps).

2.54 - Iodo-1 pentane

La plupart des essais à blanc sont conduits à partir du chlorure de butyle. La réaction est suivie en CPV sur nitrile-silicone (10 °/₀) à 115° :

TABLEAU XXII

Essais de condensation d'un halogénure d'alcoyle aliphatique sur le p-toluène sulfonate d'argent

C_4H_9Cl (mM)	C_4H_9I (mM)	TsOAg (mM)	Solvant	Volume (cm^3)	Conc. (mM/cm^3)	Température (°C)	Durée (h)	Rendement en $TsOC_4H_9$
0, 98	-	1, 1	CH_3CN	15	$6,5.10^{-2}$	90	18	0
0, 98	-	1, 1	CH_3CN, HMPT 5 °/₀	15	$6,5.10^{-2}$	90	18	0
1	-	1, 11	DMF	15	$6,7.10^{-2}$	100	6	15-20 °/₀
1	-	1, 1	DMSO	15	$6,7.10^{-2}$	100	6	0
0, 98	-	1, 1	HMPT	15	$6,5.10^{-2}$	100	6	traces
2, 13	-	2, 5	Ether	80	$2,7.10^{-2}$	40	18	0
2, 08	-	2, 4	Ether, CH_3CN (2/1)	120	$1,7.10^{-2}$	60	18	0
2, 04	-	2, 4	Ether, HMPT 5 °/₀	80	$2,6.10^{-2}$	40	18	0
2, 16	-	2, 4	Ether, HMPT 30 °/₀	100	$2,2.10^{-2}$	40	18	traces
2, 05	-	2, 4	Ether, DMF 35 °/₀	120	$1,7.10^{-2}$	40	18	traces
-	2, 01	2, 4	Ether	80	$2,5.10^{-2}$	40	18	40-45 °/₀
-	2, 01	2, 4	Ether, CH_3CN (2/1)	120	$1,7.10^{-2}$	60	18	86 °/₀

C_4H_9Cl = 1,00 , acéto-nitrile = 1,18 , C_4H_9I = 2,34 , acétone = 1,02

ou sur DNP (10 °/₀) :

C_4H_9Cl = 1,00 , acétonitrile = 1,05 , C_4H_9I = 3,48 , acétone = 0,40.

L'iodure de sodium préalablement séché sous vide est utilisé avec un excès de 50 °/₀ par rapport au chlorure de butyle ou à $\underline{\underline{68}}$.

Au cours des derniers essais, le chlorure d'alcoyle en solution éthérée (concentration de l'ordre de 2 mg/cm^3) est introduit dans un extracteur et la réaction de substitution se déroule dans un ballon de 50 cm^3 dans lequel on introduit INa, 20 cm^3 de CH_3CN et 5 cm^3 d'éther.

Le ballon est chauffé à 40-45° et la circulation de l'éther permet l'extraction du chlorure et sa concentration dans le ballon réactionnel. Après 120 heures de réaction, les rendements obtenus en iodure de butyle sont inférieurs à ceux que l'on obtient en iodure d'amyle : ceci est dû à la plus grande volatilité de C_4H_9Cl qui est entraîné par l'éther et s'échappe du ballon réactionnel avant d'avoir réagi sur INa.

Après filtration du précipité jaune d'iodure d'argent, on rajoute les quantités de solvant nécessaires pour obtenir la composition désirée et on introduit $\underline{\underline{76}}$ (le double de la quantité stoechiométrique).

Après une nuit à reflux du solvant, le p-toluène-sulfonate de butyle ou d'amyle est extrait à l'éther, séché et pesé.

Les principaux résultats ont été rassemblés dans le tableau suivant (page 282) (où les essais 6, 7 et 8 ont été réalisés après extraction du chlorure d'alcoyle).

Essai	Chlorure d'alcoyle	Concentration en mg/cm^3	Solvant	Volume (cm^3)	Rendement en iodure après :			Rendement en tosylate
					4 h	18 h	120 h	
1	BuCl	2	Acétone	100	0-5 °/o	10 °/o	40 °/o	-
2	"	2	CH_3-CN	100	0-5 °/o	50 °/o	75 °/o	-
3	"	1,4	Ether-CH_3CN (4:3)	140	0-5 °/o	10 °/o	35 °/o	-
4	"	1,25	Ether-CH_3CN-DMF (4:3:1)	160	0	0	0	-
5	"	1,5	Ether-CH_3CN-HMPT (4:2:1)	140	0	0	0	-
6	"	10	Ether-CH_3CN (1:4)	20	10 °/o	50 °/o	83 °/o	68 °/o
7	"	10	Ether-CH_3CN (1:5)	25	15 °/o	50 °/o	78 °/o	66 °/o
8	AmCl	8	Ether-CH_3CN (1:4)	20	20 °/o	60 °/o	98 °/o	70 °/o

2.55 - p-toluène-sulfonate de n-pentyle ^{14}C-5 (59)

On utilise un mélange de chloro-1 n-pentane ^{14}C-5 et de 59 , comptant 95, 5 mCi et à 10, 4 °/₀ de 59 .

8 mM (1, 2 g) de INa sont dissoutes dans 15 cm^3 de CH_3CN.

On introduits alors 20 cm^3 d'éther : l'iodure de sodium précipite et l'excès d'éther est distillé jusqu'à redissolution du précipité. Le ballon est adapté sur l'extracteur contenant la solution éthérée des produits radioactifs (environ 120 cm^3). On règle la distillation de façon que le volume dans le ballon réactionnel ne change pas. On suit en CPV la disparition du chlorure d'amyle dans l'extracteur et dans le ballon.

Après 70 heures, tout 68 a disparu et l'activité dans l'extracteur ne représente plus que 0, 35 mCi.

La solution est reprise par 50 cm^3 d'éther et filtrée. Le volume final est de 95 cm^3 dont 80 cm^3 d'éther. On ajoute 45 cm^3 et 76 (10 mM soit 2, 8 g). La solution de jaune-orangé devient rapidement limpide par consommation des traces d'iode qui avaient pu être libérées :

$$I_2 + 2\ Ts\ OAg \longrightarrow 2\ AgI + 2\ Ts\ O^-$$

Lorsqu'on constate (après 16 heures de reflux) la disparition de l'iodure, le solvant est évaporé et le tosylate est lavé à l'eau en solution éthérée. On recueille 74, 6 mCi de 59 dont la pureté radiochimique est contrôlée en CPV sur silicone OV_1 (3°) à 240° et CCM sur plaque de silicagel (solvant : éther de pétrole, éther, benzène : 75 / 15 / 10).

Le rendement radiochimique réel des réactions, abstraction faite de 59 préexistant est de 75, 5 °/₀ .

2.6 - Préparation de l'acide linoléïque ^{14}C-18

A partir de 59 (74,56 mCi) nous préparons deux fractions en diluant le tosylate par du produit inactif :

a) Première fraction : 18,88 mCi, 1,309 g (5,42 mM)
(activité spécifique : 3,55 mCi/mM).

b) Deuxième fraction : 55,68 mCi, 0,615 g (2,54 mM)
(activité spécifique : 21,9 mCi/mM).

Nous décrirons tout d'abord la synthèse réalisée à faible activité spécifique et les contrôles effectués sur l'acide linoléïque puis les modifications apportées au cours de la seconde synthèse (purifications intermédiaires).

2.61 - Essai traceur de synthèse

La condensation de 59 s'effectue sur le dérivé sodé de 44 préparé à partir de 3,569 g de 44 (25,17 mM), 505 mg de sodium (21,96 mAt-g) et 15,7 mg de nitrate ferrique. Après évaporation du THF, 60 est extrait par le n-pentane (12,6 mCi et deux impuretés radioactives : 2 °/₀ d'alcool amylique et 5 °/₀ de tosylate résiduel). Le n-pentane est évaporé, on reprend par 50 cm^3 de méthanol et 100 mg d'acide p-toluène-sulfonique. 60 est hydrolysé une nuit à reflux, l'acide neutralisé par NaOH N et le solvant est distillé.

L'octyne-2 ol-1 est extrait par le n-pentane : l'alcool propargylique en excès insoluble dans ce solvant reste dans la phase aqueuse.

La semi-hydrogénation nécessite 70,5 cm^3 d'hydrogène correspondant après correction à 2,90 mM d'acétylénique soit 10,3 mCi pour une activité réelle de 11,8 mCi.

La solution de 54 dans le n-pentane est séchée sur $MgSO_4$, le solvant est évaporé. La bromuration s'effectue dans 30 cm^3 d'éther anhydre refroidis à 0° avec 0, 9 cm^3 de pyridine et 2, 71 g de PBr_3 ajoutés goutte à goutte. La réaction dure 3 heures à basse température et 2 heures au reflux de l'éther. On recueille 8, 32 mCi de 51 après extraction par le n-pentane (pureté radiochimique 85 °/₀). La condensation de 51 sur le dérivé sodé de 41 s'effectue à partir de 987 mg de 41 (4, 8 mM), 108 mg de sodium (4, 7 mAt-g) et 12, 3 mg de nitrate ferrique. L'enynamide 53 est extrait au n-pentane après évaporation du THF. La semi-hydrogénation s'effectue dans ce solvant et nécessite 61, 5 cm^3 d'hydrogène (théorie : 65 cm^3).

L'hydrolyse du N-N diméthyl linoléamide s'effectue dans 20 cm^3 d'éthanol, 10 cm^3 d'eau et 2, 5 g de KOH (solution 1, 5 N) après 3 heures à reflux du solvant.

La réaction est suivie en CPV sur "Carbowax 20 000" (15 °/₀) à 240° (le linoléate de potassium restant adsorbé sur la colonne : on suit la disparition progressive du pic donné par 46).

Après hydrolyse la solution est concentrée à 5 cm^3 puis étendue par 50 cm^3 d'eau, les produits "neutres" sont extraits par un mélange éther-pentane (3 fois 30 cm^3). Après acidification par H_2SO_4 6N, l'acide linoléïque est extrait par le n-pentane, la solution organique est séchée sur $MgSO_4$. On recueille 3, 37 mCi de 36 (pureté radiochimique contrôlée en CPV : 80 °/₀) pour un poids de 265 mg.

2.62 - Contrôles effectués sur l'acide linoléïque (36)

CPV analytique : sur polyéthylèneglycol estérifié par l'acide téré-phtalique (FFAP, 15 °/₀, 235°).

L'acide linoléïque est analysé directement ou après addition d'entraîneur (en raison des très faibles quantités d'activité qui sont injectées dues à la faible activité spécifique du produit).

Les impuretés radioactives ont des indices de rétention relatifs de 0,08 - 0,13 - 0,20 - 0,35 et 1,00 pour $\underline{\underline{36}}$.

Chromatographie en couche mince : (plaques de silicagel Merck F 254).

Nous avons rassemblé dans le Tableau XXIII les principaux solvants que nous avons utilisés ainsi que le Rf de $\underline{\underline{36}}$ que nous avons mesuré. A chaque chromatographie, le Rf de $\underline{\underline{36}}$ est comparé à celui d'un témoin inactif et trouvé identique. La révélation est effectuée par plusieurs techniques :

- visualisation des produits sous éclairage UV (254 nm) qui est surtout valable pour la principale impureté active dont nous indiquons le Rf quand elle est séparée de $\underline{\underline{36}}$.
- enregistrement de l'activité et autoradiographie.
- révélation des impuretés inactives et du témoin de $\underline{\underline{36}}$ par le réactif phosphomolybdique après chauffage de la plaque à 120° à l'étuve.

Dans tous les cas où une séparation effective a lieu, $\underline{\underline{36}}$ représente entre 65 et 70 °/₀ de l'activité dont le reste est représenté par une seule impureté radiochimique particulièrement bien visible sous lumière ultra-violette.

TABLEAU XXIII

Contrôles de 36 par CCM

Solvant	Rf 36	Rf impureté radioactive	Note
Acétonitrile-acétone (1/1)	0,86	0,67	1
Acétone-eau (7/3)	0,91	0,74	2
$CHCl_3$-acide acétique 5 °/₀	0,58	0,50	
CH_2Cl_2-acide acétique 1 °/₀	0,15	0,12	
CH_2Cl_2-acide acétique 5 °/₀	0,62	0,58	
iso-octane-acétone (7/3)	0,25	-	3
n-heptane, acétone, acide acétique (75/20/5)	0,32	0,24	
$CHCl_3$, n-heptane, acétone, acide acétique (75/15/10/5)	0,58	0,43	
CH_2Cl_2, n-heptane, acide acétique (70/25/5)	0,35	-	3
CH_2Cl_2, acétone, acide acétique (80/15/5)	0,72	0,59	
CH_2Cl_2, iso-octane, acétone, acide acétique (70/20/10/5)	0,65	0,53	
CH_2Cl_2, n-heptane, acétone, acide acétique (70/20/10/5)	0,61	0,49	

Note 1 : le solvant est saturé de n-undécane et la plaque de silicagel en est imprégnée.

Note 2 : après imprégnation des plaques et saturation du solvant par le Nujol.

Note 3 : l'impureté radioactive n'est pas séparée de 36 .

2.63 - Purification de 36 par CCM préparative

Compte-tenu des résultats précédents, nous avons purifié 36 par CCM préparative sur 6 plaques de silicagel Merck F 254 (20 cm x 40 cm) en utilisant le solvant : CH_2Cl_2, n-heptane, acétone, acide acétique (70 / 20 / 10 / 5).

Après développement 36 est élué à l'éther et on recueille 2,13 mCi pour un poids de 204 mg qui correspondrait à une activité spécifique de 2, 93 mCi/mM. La chute d'A.S. s'explique par la présence d'acide decène-9 oïque résiduel qu'on peut déceler en CPV.

Les différents contrôles réalisés sur 36 après purification indiquent une pureté radiochimique supérieure à 98 °/₀.

Nous reproduisons figure 28 une autoradiographie d'une des plaques de silicagel obtenue après migration des produits et qui montre la séparation nette de 36 et de l'impureté radioactive.

2.64 - Essai de synthèse à haute activité spécifique

Il est conduit de la même façon que l'essai précédent, néanmoins le tosylate d'amyle ^{14}C-5 a été purifié au préalable :

- Purification du tosylate d'amyle (59)

Elle est réalisée sur une colonne (Ø = 21 mm, h = 1 000 mm) de silicagel à 20 °/₀ d'eau (activité IV), solvant d'élution : n-heptane, benzène, di-isopropyl éther (45 / 45/ 10).

Le di-isopropyl éther a été dépéroxydé au préalable.

Le débit est réglé à 4, 5 cm^3/heure.

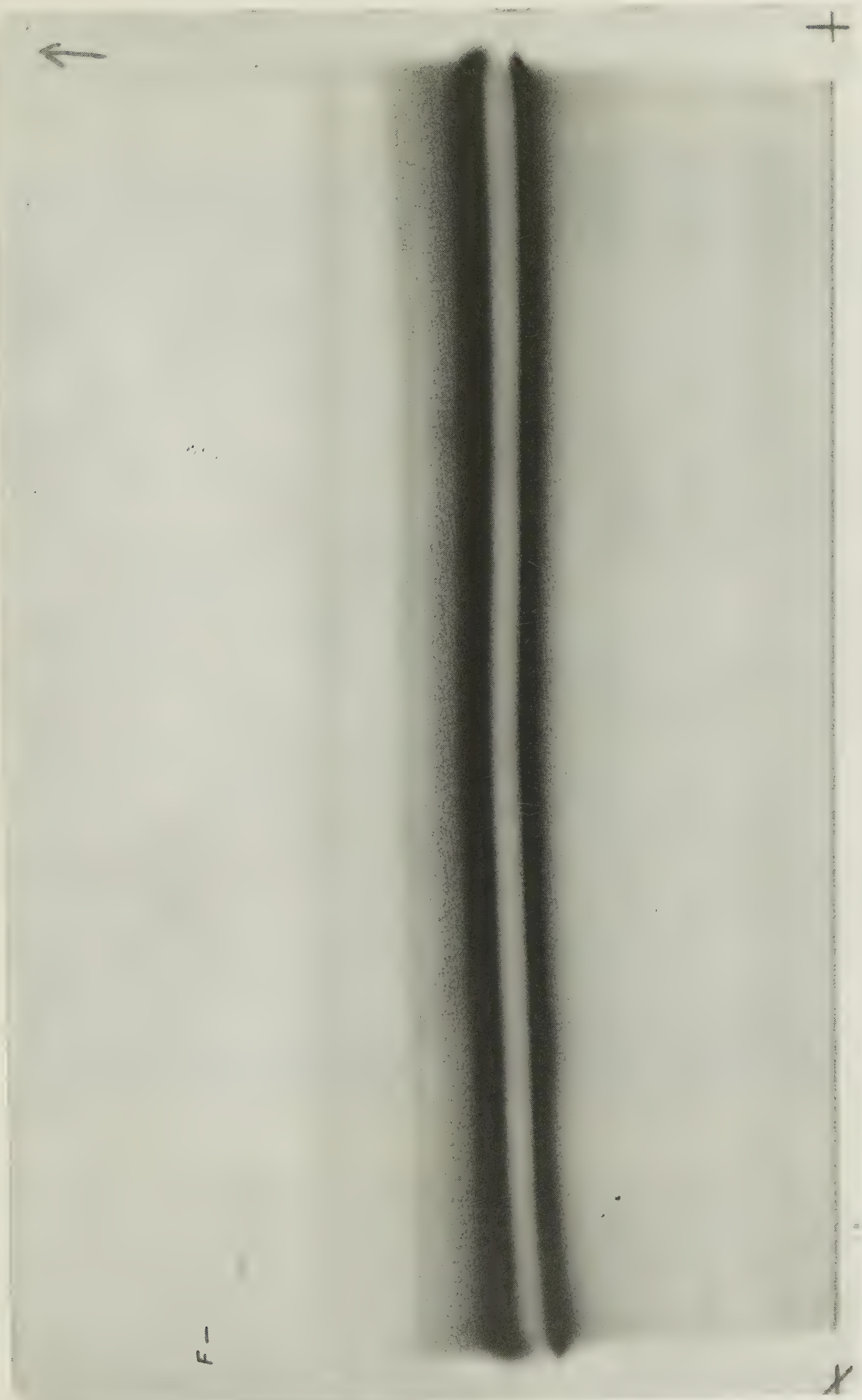


FIG.28 PURIFICATION DE L'ACIDE LINOLEIQUE ^{14}C-18 PAR CCM (AUTORADIOGRAPHIE)

Dans le solvant retenu, $\underline{\underline{59}}$ a un Rf de 0,52 et les impuretés radioactives (2 °/₀) ont un Rf de 0,05 à 0,10 sur une plaque Silicagel Merck.

Le produit est récupéré dans 74 cm^3 de solvant. Il est radiochimiquement pur en CCM d'après l'enregistrement de l'activité mais présente une trace d'impureté après autoradiographie (figure 29).

Après évaporation du solvant, $\underline{\underline{59}}$ est repris dans le benzène anhydre et compte 53,31 mCi pour un poids de 573,8 mg (2,368 mM), correspondant à une activité spécifique de 21,7 mCi/mM.

- Purification de l'octyne-2 ol-1 ($\underline{\underline{38}}$)

Après condensation de $\underline{\underline{59}}$ sur le dérivé sodé de $\underline{\underline{44}}$ et hydrolyse de l'éther tétrahydropyrannique, $\underline{\underline{38}}$ est purifié par chromatographie sur colonne de silicagel comme précédemment en utilisant le benzène à 10 °/₀ d'éther comme solvant et avec lequel on a les Rf suivants :

°/₀ d'éther dans le benzène	Rf $\underline{\underline{38}}$	Rf $\underline{\underline{59}}$
0	0,06	0,27
10	0,14	0,46
20	0,27	0,52
30	0,35	0,54

La suite des réactions est identique à celle de l'essai précédent et conduit à 1,56 mCi de $\underline{\underline{36}}$ pour un poids de 68 mg.

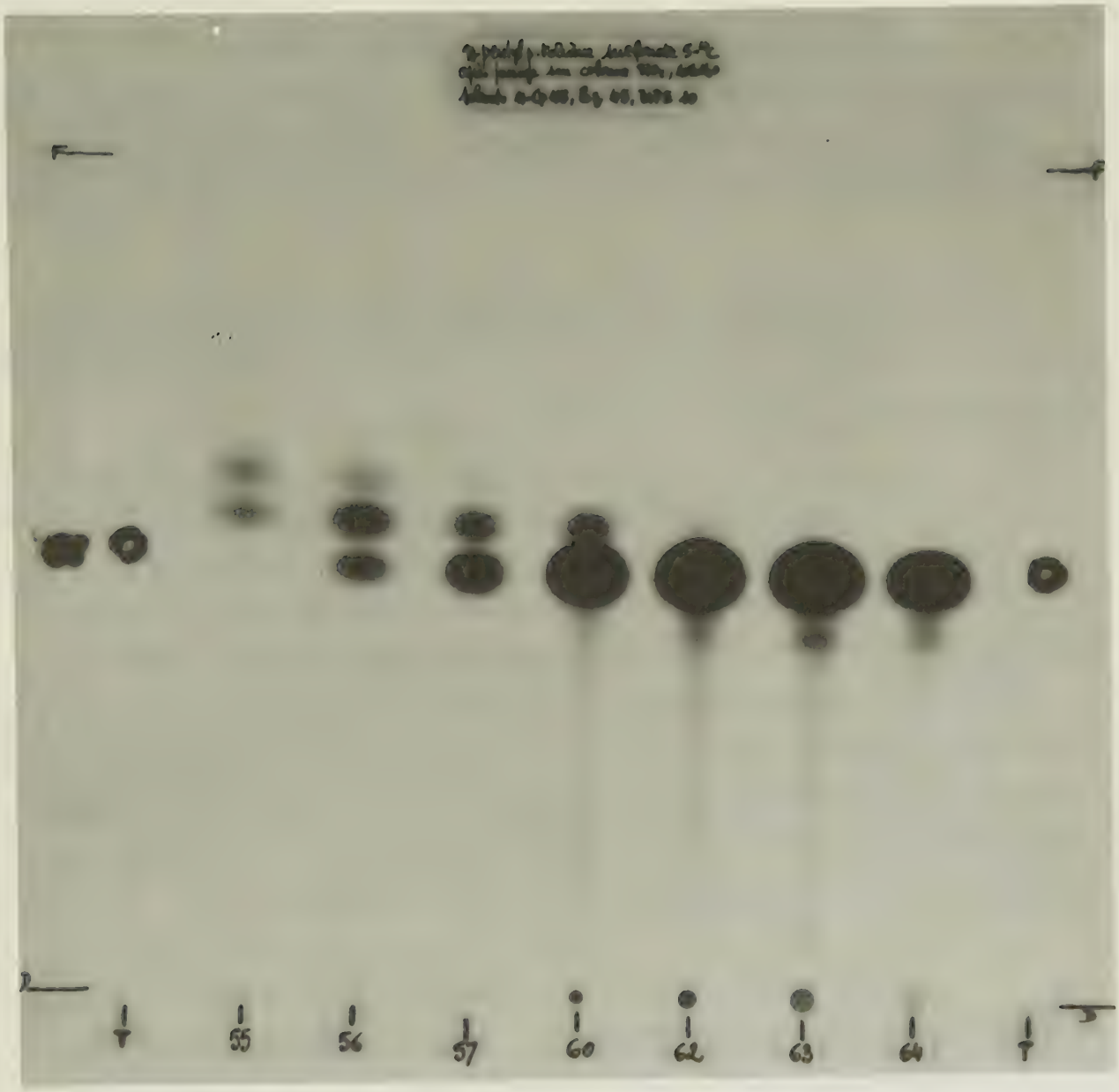


FIG. 29

L'acide a été hydrogéné sur PtO_2 Adams et nous avons pu identifier les produits d'hydrogénation :

- actif : à l'acide stéarique
- inactif : à l'acide décanoïque.

G. CONCLUSIONS

Il apparaît d'après le dernier essai de synthèse que nous avons réalisé, que la méthode d'obtention de l'acide linoléïque ^{14}C-18 que nous avons préconisée conduit effectivement à ce composé.

La protection du groupement carbonyle par un N-N diméthylamide s'est avérée efficace dans les conditions expérimentales dans lequelles nous avons travaillé et le déblocage de la fonction acide par hydrolyse alcaline permet de récupérer l'acide linoléïque sans qu'il y ait un taux important de conjugaison des doubles liaisons ou d'isomérisation cis-trans (ces réactions secondaires, bien qu'étant effectivement décrites dans la littérature, sont généralement observées après chauffage prolongé à haute température et en milieu très fortement basique : ces conditions étant plus violentes que celles dans lesquelles nous avons travaillé).

Le blocage d'une fonction alcool sous la forme d'un éther tétrahydropyrannique s'est avéré également fort utile du fait de la stabilité de ces composés en milieu même très fortement alcalin.

Enfin, il faut remarquer que cette voie de synthèse inspirée de méthodes portant sur la synthèse totale et stérospécifique de l'acide linoléïque n'utilisait que des réactions pour la plupart classiques et largement décrites, ou bien alors des réactions que nous avons pu mettre au point

sur de nombreux essais inactifs : comme la condensation d'un halogénure d'alcoyle sur le dérivé sodé d'un acétylénique vrai en milieu THF-HMPT à faible pourcentage de ce dernier.

Si nous avons effectivement pu obtenir l'acide linoléïque par cette méthode, il n'en demeure pas moins que les rendements obtenus sont insignifiants et rendent cette possibilité de synthèse pratiquement inutilisable dans l'état actuel des choses pour la production de cet acide.

On peut proposer pour justifier cette chute des rendements, plusieurs explications dont les effets sont d'ailleurs cumulatifs :

1) Le nombre élevé d'étapes radioactives (théoriquement au moins 13 stades radioactifs et 3 purifications indispensables) ne peut pas permettre d'espérer des rendements radiochimiques globaux par rapport au carbonate de baryum ^{14}C supérieurs à 10 ou 15 °/₀.

2) La condensation d'un halogénure d'alcoyle sur un dérivé sodé d'acétylénique se fait en général avec de bons rendements (de l'ordre de 80 °/₀) mais nous avons constaté que dans certains cas ces rendements peuvent chuter à 40 ou 50 °/₀, tout en travaillant dans des conditions expérimentales bien définies et rigoureuses, et sans que nous ayons pu nous l'expliquer. C'est notamment ce que nous avons observé au cours du second essai de synthèse à haute activité spécifique.

3) Enfin, et surtout, nous n'avons pas pu réaliser de façon satisfaisante l'estérification de l'alcool amylique par le chlorure de p-toluènesulfonyle bien que cette réaction soit très classique et s'effectue généralement avec d'excellents rendements comme nous l'avons d'ailleurs constaté sur de multiples essais à blanc.

Cet échec provient des conditions expérimentales dans lesquelles nous avons été amenés à travailler et qui ne permettent pas d'opérer dans des conditions suffisamment rigoureuses d'anhydricité.

Une conséquence particulièrement importante en est que des réactions secondaires peuvent se produire et que, non seulement on n'obtient pas le produit attendu, mais qu'il se forme des produits secondaires radioactifs qui peuvent être difficilement récupérables (comme par exemple, le p-toluène-sulfonate de N-(n-pentyl ^{14}C-5) pyridinium).

Il serait sans doute possible de tourner la difficulté non pas en utilisant pour cette réaction de condensation un halogénure de n-pentyle, qui comme nous l'avons vu, est d'une utilisation délicate en raison de sa volatilité notable et des difficultés de séparation d'avec les solvants, mais en préparant le p-toluène-sulfonate de n-pentyle ^{14}C-5 d'une autre manière. On pourrait par exemple obtenir l'iodure d'amyle, à partir de l'alcool amylique, cet halogénure se condensant facilement avec p-toluène-sulfonate d'argent comme nous l'avons vu.

Quoiqu'il en soit si cette méthode s'avérait efficace, elle ne ferait qu'augmenter le nombre de stades actifs, ce qui n'est jamais souhaitable dans la chimie des molécules marquées.

Pour répondre à cet impératif nous avions envisagé une autre méthode de synthèse qui aurait consisté à condenser le bromure d'amyle sur le dérivé sodé du N-N diméthyltridécadiyne-9,12 amide puis d'hydrolyser l'amide après semi-réduction sélective des triples liaisons.

Mais outre que nous aurions eu des difficultés similaires avec l'halogénure d'alcoyle, cette méthode n'a pas été retenue à cause essentiellement du risque de sodation du méthylène activé du précurseur inactif, bien que par cette méthode nous n'aurions eu que 9 stades radioactifs.

Nous avons retrouvé certains des principes qui ont été retenus pour nos travaux dans une publication récente : M. SCHWARZ et R.M. WATERS en 1972 / 142 / ont proposé une méthode de synthèse d'alcools insaturés qui utilise les réactions suivantes :

$$Tp\text{-}O\text{-}(CH_2)_n\text{-}C\equiv C^{-}\ M^{+} + R\text{-}X \longrightarrow Tp\text{-}O\text{-}(CH_2)_2\text{-}C\equiv C\text{-}R + MX$$

Cette réaction est réalisée dans un solvant mixte THF-HMPT. Le dérivé métallique de l'acétylénique est préparé par échange avec le n-butyl-lithium dans un mélange THF/hexane (4 / 3) à une température inférieure à - 10°. L'halogénure d'alcoyle est alors introduit en solution dans le HMPT : la température ne s'élevant pas au-dessus de 25°. La composition finale du solvant (THF/hexane/HMPT) est de respectivement 4 / 3 / 7.

Le rendement en éther ynyl-tétrahydropyranne est quantitatif et le composé obtenu après condensation donne l'éthylénique correspondant après réduction (semi-hydrogénation sur catalyseur de Lindlar).

Les éthers ynyl-tétrahydropyranne peuvent également être obtenus à partir d'un ω -chloro-alcoyl-2 tétrahydropyranne et l'on aura :

$$CH_3\text{-}(CH_2)_m\text{-}C\equiv CH \xrightarrow[THF\text{-}hexane]{n\text{-}C_4HgLi} CH_3\text{-}(CH_2)_m\text{-}C\equiv C\text{-}Li$$

$$\xrightarrow{Cl\text{-}(CH_2)_n\text{-}OTp} CH_3\text{-}(CH_2)_m\text{-}C\equiv C\text{-}(CH_2)_n\text{-}OTp$$

Dans ce type de réactions on voit que la métallation du dérivé acétylénique est effectuée par le n-butyl-lithium et que la condensation ultérieure s'effectue sur une halogénure d'alcoyle dans un solvant à 50 °/₀ de HMPT.

Nous noterons cependant que ces réactions ne tiennent pas compte de la possibilité d'addition du butyl-lithium sur une liaison carbonyle, mais par contre, la condensation du dérivé métallique et de l'halogénure d'alcoyle avec des rendements quantitatifs en milieu HMPT/THF, inspirée de H. NORMANT / 143 / confirme les résultats que nous avons pu obtenir.

RESUME ET CONCLUSIONS

Le but de ce travail était la synthèse d'acides gras marqués au carbone 14 dans le groupement méthyle.

En ce qui concerne différents acides gras saturés, non ramifiés, nous avons essayé un certain nombre de méthodes de synthèse en nous attachant à obtenir les rendements radiochimiques les plus élevés possibles.

En définitive, nous avons condensé l'iodure de méthyle ^{14}C sur les dérivés sodés de N-N diméthylamides d'alcynes-ω-oïques.

La métallation des alcynes mono-substitués a pu être réalisée par un métal alcalin dissous dans le HMPT en présence de benzène : mais cette méthode n'est pas très sélective puisqu'il peut se former de nombreux produits secondaires, comme par exemple, des produits d'isomérisation ou de réduction de la triple liaison. De plus, la métallation peut se faire en α du groupement carbonyle et non sur la triple liaison, ce qui conduirait à un acide gras ramifié du type méthyl-2 alcanoïque.

La métallation de la triple liaison a été réalisée en fin de compte par l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide et le THF. Quant à la méthylation du dérivé sodé elle a pu se faire dans un solvant mixte

composé de THF et de quelques pourcents de HMPT. Dans ces conditions, l'alcoylation de l'acétylénique se fait avec des rendements allant de 60 à 90 °/₀ .

Les techniques de purification que nous avons utilisées, sont des techniques chromatographiques et tout particulièrement, la chromatographie en phase vapeur préparative.

Nous avons pu préparer par cette méthode l'acide laurique ^{14}C-12 qui n'avait jamais été, à notre connaissance, marqué dans le groupement méthyle avec un rendement radiochimique de 44 °/₀ par rapport à $I^{14}CH_3$.

Les acides palmitique et stéarique ont également été préparés par cette méthode avec des rendements respectifs de 38 °/₀ et 56 °/₀ .

Les produits obtenus sont radiochimiquement purs et la méthode est d'un emploi facile et rapide à partir du précurseur inactif.

Dans la seconde partie de ce travail, nous avons essayé de mettre au point une méthode de synthèse de l'acide linoléïque ^{14}C-18, qui, à notre connaissance, n'a jamais été préparé .

La première difficulté de cette synthèse était de prévoir un schéma réactionnel qui devait protéger le méthylène activé par les deux doubles liaisons de la structure diénique I-4 : aussi le schéma réactionnel que nous avons adopté a-t-il considérablement augmenté le nombre de stades actifs par rapport aux synthèses des acides saturés.

L'utilisation d'un précurseur présentant une structure de type diyne I-4 et la métallation de la liaison acétylénique monosubstituée ont dû

être rejetées à cause des risques de métallation du méthylène activé. Le schéma réactionnel que nous avons en définitive retenu avait pour principaux intermédiaires : le n-pentanol-I ^{14}C-5 et le bromo-I octène-2 ^{14}C-8.

Au cours des réactions intermédiaires, les fonctions alcools des précurseurs inactifs ont pu être bloquées sous forme d'éthers tétrahydropyranniques qui, étant remarquablement stables en milieu alcalin, satisfaisaient à nos exigences expérimentales.

Enfin, la fonction acide devait être engagée dans une fonction diméthylamide pour être libérée en fin de synthèse par hydrolyse alcaline.

Telle qu'elle a été décrite, cette méthode de synthèse, après de nombreux essais infructueux, nous a effectivement permis d'obtenir l'acide linoléïque ^{14}C-18 mais avec des rendements extrêmement faibles et rendant cette méthode pratiquement inutilisable en l'état actuel.

La principale raison en est que nous n'avons pas pu réaliser de façon satisfaisante la tosylation de l'alcool amylique par le chlorure de p-toluène sulfonyle, bien que cette réaction soit extrêmement classique et largement décrite dans la littérature. Cet échec provient du fait que des techniques que nous employons dans la chimie des molécules marquées sont mal adaptées à ce cas particulier et n'ont notamment pas permis de respecter les conditions expérimentales requises pour la bonne marche de cette réaction.

C'est à partir des produits secondaires qui ont pu se former (p-toluène-sulfonate de N-(n-pentyl ^{14}C-5) pyridinium et chloro-I n-pentane ^{14}C-5) que nous avons poursuivi la synthèse et qu'en définitive, nous avons obtenu des traces d'acide linoléïque ^{14}C-18.

Quoiqu'il en soit, la méthode, si elle n'est guère utilisable telle que nous l'avons décrite, peut sans doute être conservée en y apportant quelques modifications. Nous avons notamment suggéré que le tosylate d'amyle ^{14}C-5 pouvait être obtenu d'une façon différente : par exemple par action d'un halogénure d'amyle ^{14}C-5 convenablement choisi sur le p-toluène-sulfonate d'argent : cette réaction de condensation s'effectuant, comme nous avons pu le constater, avec de très bons rendements.

En définitive, nous pensons que cette méthode de synthèse, faisant intervenir des alcoylations par condensation d'halogénures d'alcoyle sur des dérivés sodés d'acétyléniques en milieu THF-HMPT, doit permettre d'obtenir l'acide linoléïque ^{14}C-18 avec des rendements radiochimiques convenables, ce qu'il ne nous a pas été permis de vérifier et, bien entendu, sous réserves des modifications qu'il convient d'y apporter et que nous avons mentionnées auparavant.

NOMENCLATURE DES PRODUITS

1	bromo-11 undécanoate de méthyle	$C_{12}H_{23}BrO_2$	279,22
2	dodécanoate de méthyle (laurate)	$C_{13}H_{26}O_2$	214,35
3	iodo-11 undécanoate de méthyle	$C_{12}H_{23}IO_2$	312,19
4	tétrakis [iodo-triphénylphosphine cuivre(I)]	$[ICuP(C_6H_5)_3]_4$	452,73
5	undécyne-10 oate de méthyle	$C_{12}H_{20}O_2$	196,29
6	acide undécyne-10 oïque	$C_{11}H_{18}O_2$	182,26
7	dodécyne-10 oate de méthyle	$C_{13}H_{22}O_2$	210,32
8	N-N diméthyl undécyne-10 amide	$C_{13}H_{23}NO$	209,33
9	N-N diméthyl dodécyne-10 amide	$C_{14}H_{25}NO$	223,36
10	N-N diméthylundécanamide	$C_{13}H_{27}NO$	213,37
11	N-N diméthyldodécanamide	$C_{14}H_{29}NO$	227,39
12	pentadécyne-1 one-11	$C_{15}H_{26}O$	222,38
13	hexadécyne-2 one-12	$C_{16}H_{28}O$	236,40
14	pentadécanone-5	$C_{15}H_{30}O$	226,41

15	hexadécanone-5	$C_{16}H_{32}O$	240,44
16	N-N diméthyl undécyne-9 amide	$C_{13}H_{23}NO$	209,33
17	N-N diméthyl undécène-10 amide	$C_{13}H_{25}NO$	211,35
18	N-N diméthyl-(méthyl-2) undécyne-9 amide	$C_{14}H_{25}NO$	223,36
19	N-N diméthyl-(méthyl-2) undécanamide	$C_{14}H_{29}NO$	227,39
20	N-N pentadécyne-14 amide	$C_{17}H_{31}NO$	265,43
21	acide pentadécène-14 oïque	$C_{15}H_{28}O_2$	240,40
22	acide dibromo-14,15 pentadécanoïque	$C_{15}H_{28}Br_2O_2$	400,21
23	acide pentadécyne-14 oïque	$C_{15}H_{26}O_2$	238,38
24	N-N diméthyl pentadécène-14 amide	$C_{17}H_{33}NO$	267,45
25	N-N diméthyl hexadécyne-14 amide	$C_{18}H_{33}NO$	279,45
26	N-N diméthyl pentadécyne-13 amide	$C_{17}H_{31}NO$	265,43
27	N-N diméthyl hexadécyne-15 amide	$C_{18}H_{33}NO$	279,45
28	acide bromo-15 pentadécanoïque	$C_{15}H_{24}BrO_2$	321,31
29	acide heptadécyne-16 oïque	$C_{17}H_{30}O_2$	266,43
30	N-N diméthyl heptadécyne-16 amide	$C_{19}H_{35}NO$	279,45
31	acide heptadécanoïque (margarique)	$C_{17}H_{34}O_2$	270,47
32	N-N diméthyl-(bromo-15) pentadécanamide	$C_{17}H_{34}BrNO$	348,38
33	N-N diméthyl heptadécyne-15 amide	$C_{19}H_{35}NO$	293,50
34	heptadécyne-16 amide	$C_{17}H_{31}NO$	265,44
35	N-N diméthyl octadécyne-16 amide	$C_{20}H_{37}NO$	307,53
36	acide cis-9, cis-12 octadécadiénoïque (linoléïque)	$C_{18}H_{32}O_2$	280,46

37	acide octadécadiyne-9,12 oïque	$C_{18}H_{28}O_2$	276,43
38	octyne-2 ol-1	$C_8H_{24}O$	126,20
39	bromo-1 octyne-2	$C_8H_{13}Br$	189,09
40	acide décyne-9 oïque	$C_9H_{16}O_2$	168,24
41	N-N diméthyl décyne-9 amide	$C_{12}H_{21}NO$	195,31
42	butyne-3 ol-1	C_4H_6O	70,09
43	(butyne-3' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne	$C_4H_{14}O_2$	144,21
44	(propyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne	$C_8H_{12}O_2$	140,18
45	N-N diméthyl octadécadiyne-9,12 amide	$C_{20}H_{33}NO$	303,50
46	N-N diméthyl octadécadiène-9,12 amide	$C_{20}H_{37}NO$	307,53
47	décyne-9 amide	$C_{10}H_{17}NO$	167,24
48	octadécadiyne-9, 12	$C_{18}H_{32}$	248,44
49	n-décyne-1	$C_{10}H_{18}$	138,24
50	iodo-1 octyne-2	$C_8H_{13}I$	236,09
51	bromo-1 octène-2	$C_8H_{15}Br$	191,12
52	bromo-1 octane	$C_8H_{17}Br$	193,13
53	N-N diméthyl octadécène-12 yne-9 amide	$C_{20}H_{35}NO$	305,51
54	octène-2 ol-1	$C_8H_{16}O$	128,21
55	(pentyne-3' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne	$C_{10}H_{16}O_2$	168,23
56	pentyloxy-2 tétrahydropyranne	$C_{10}H_{20}O_2$	172,26
57	bromo-1 pentane	$C_5H_{11}Br$	151,05
58	méthoxy-2 tétrahydropyranne	$C_6H_{12}O_2$	116,16

59	p-toluènesulfonate de n-pentyle (tosylate)	$C_{12}H_{18}O_3S$	242,26
60	(octyne-2' yloxy-1')-2 tétrahydropyranne	$C_{13}H_{22}O_2$	210,31
61	p-toluène sulfonate d'octène-2 yle	$C_{15}H_{22}O_3S$	283,33
62	p-toluène sulfonate d'octyne-2 yle	$C_{15}H_{20}O_3S$	281,31
63	chlorure de p-toluènesulfonyle	$C_7H_7ClO_2S$	190,64
64	anhydride p-toluènesulfonique	$C_{14}H_{14}O_5S_2$	326,38
65	p-toluènesulfonate de méthyle	$C_8H_{10}O_3S$	186,16
66	p-toluènesulfonate de N-méthyl pyridinium	$C_{13}H_{15}NI_3S$	265,25
67	n-pentanol-1	$C_5H_{12}O$	88,12
68	chloro-1 pentane	$C_5H_{11}Cl$	106,60
69	p-toluènesulfonate de N-pentyl pyridinium	$C_{17}H_{23}NO_3S$	321,36
70	benzyl-n-pentyl éther	$C_{12}H_{18}O$	162,26
71	n-pentylamine	$C_5H_{13}N$	87,16
72	(chloro-1' propyne-1' yloxy-3')-2 tétrahydropyranne	$C_8H_{11}ClO_2$	174,63
73	chloro-3 propyne-2 ol-1	C_3H_3ClO	90,50
74	(dichloro-1', 2' propène-2' yloxy-3')-2 tétrahydropyranne	$C_8H_{12}Cl_2O_2$	211,09
75	dichloro-2, 3 propène-2 ol-1	$C_3H_4Cl_2O$	126,98
76	p-toluène-sulfonate d'argent	$C_7H_7AgO_3S$	279,07
77	iodo-1 n-pentane	$C_5H_{11}I$	198,05

BIBLIOGRAPHIE

/ 1 / L. PICHAT, M. AUDINOT, C. BARET et H. HERBERT
Bull. Inf. Sci. Tech. C.E.A., 1967, 67, 118.

/ 2 / H.J. HARWOOD, A.W. RALSTON
J. Org. Chem., 1947, 12, 740.

/ 3 / W.G. DAUBEN, C. REID, P.E. YANKWICH
Analyt. Chem., 1947, 19, 828.

/ 4 / W.G. DAUBEN
J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 1376.

/ 5 / D.F. MEAD, D.R. HOWTON
Radioisotope studies of fatty acid metabolism
Pergamon Press, London, 1960, 115.

/ 6 / J.D. BÚLOCK, G.N. SMITH, C.T. BEDFORD
J. Chem. Soc., 1962, 1405.

/ 7 / L. PICHAT, J.P. GUERMONT
Bull. Soc. Chim., 1965, 328.

/ 8 / L. WOLFF
Ann., 1912, 394, 86.

/ 9 / H. BARON, F.G.P. REMFRY, J.F. THORPE
J. Chem. Soc., 1904, 85, 1726.

/ 10 / K. ZIEGLER, H. EBERLE, H. OHLINGER
Ann., 1933, 504, 94.

/ 11 / J. CASON, F.S. PROUT
J. Amer. Chem. Soc., 1944, 66, 46.

/ 12 / L. PICHAT, J.P. GUERMONT, J.C. LEVRON
a. Bull. Soc. Chem., 1969, 1198.
b. Bull. Soc. Chem., 1969, 1200.

/ 13 / H. GILMAN, R.G. JONES, L.A. WOODS
J. Org., Chem., 1952, 17, 1630.

/ 14 / E.J. COREY, G.H. POSNER
J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 3911.

/ 15 / G.M. WHITESIDES, J. SANFILIPPO, C.P. CASEY, E.J. PANEK
J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 5302.

/ 16 / G.B. KAUFFMAN, L.A. TETER
"Inorg. Synth.", Mac Graw Hill, New York, 1963, 7, 9.

/ 17 / W.R. TAYLOR, F.M. STRONG
J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 4263.

/ 18 / B. NOLIN
Can. J. of Chem., 1954, 32, 1.

/ 19 / T.L. JACOBS
"Org. Reactions", J. Wiley and Sons, New York, 1949, V, 45.

/ 20 / M. ELAINE - ISABELLE, L.C. LEITCH
Can. J. of Chem., 1958, 36, 440.

/ 21 / K. ZIEGLER, H. COLONIUS
Ann., 1930, 479, 135.

/ 22 / H. GILMAN, J.W. MORTON Jr.
"Org. Reactions", J. Wiley and Sons, New York, 1954, 8, 258.

/ 23 / J.M. MALLAN, R.L. BEBB
Chem. Rev., 1969, 69, 693.

/ 24 / T.V. TATALAEVIA, G.V. TIMOFEYUK, A.N. RODIONOV, K.A. KOCHESHKOV
Izvest. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim., 1965, 9, 1607.

/ 25 / H. NORMANT
Bull. Soc. Chim., 1968, 791.

/ 26 / H. NORMANT, T. CUVIGNY
Bull. Soc. Chim., 1965, 1872.

/ 27 / MAXIM
C.R. Acad. Sci., 1926, 182, 1393
C.R. Acad. Sci., 1927, 184, 689.

/ 28 / P. COUTURIER
C.R. Acad. Sci., 1936, 202, 1994.
C.R. Acad. Sci., 1937, 205, 800.

/ 29 / L.I. SMITH, N. BAYLISS
J. Org. Chem., 1941, 6, 437.

/ 30 / H. GILMAN, J.A. BEEL
J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 32.

/ 31 / H.B. WILLIS
Iowa State Coll. J. Sci., 1943, 18, 98.
Chem. Abstr., 1944, 38, 739.

/ 32 / E.A. BRAUDE, E.A. EVANS
J. Chem. Soc., 1955, 3344.

/ 33 / F. BAYKUT, F.L. BREUSCH
Chem. Ber., 1953, 86, 684.

/ 34 / C. BARET
Microchemical Journal, 1966, 11, 455.

/ 35 / H. NORMANT, T. CUVIGNY, J. NORMANT, B. ANGELO
Bull. Soc. Chim., 1965, 3446.

/ 36 / D.A. EDWARDS, J.A. KERR, A.C. LLOYD,
A.F. TROTTMAN-DICKENSON
J. Chem. Soc., 1966, A, 1500.

/ 37 / C. BARET, L. PICHAT
Rapport C.E.A., 1951, n° 99.

/ 38 / N.A. KHAN
"Org. Synthesis", W.E. Parham Ed., 1963, coll. vol. IV, 969.

/ 39 / D.E. AMES, P.J. ISLIP
J. Chem. Soc., 1961, 351.

/ 40 / T.F. RUTLEDGE
J. Org. Chem., 1957, 22, 649.

/ 41 / J.F. NORMANT
Bull. Soc. Chim., 1965, 859.

/ 42 / PICON
Bull. Soc. Chim., 1921, 709.

/ 43 / T.L. JACOBS
"Org. Reactions", J. Wiley and Sons, New York, 1949, V.

/ 44 / S. BERGSTRÖM, K. PÄÄBO, M. ROTTENBERG
Acta Chem. Scand., 1952, 6, 1127.

/ 45 / W.G. KNIPPRATH
Biochim. Biophys. Acta, 1966, 116, 198.
Chem. Titles, 1966, 9, 87.

/ 46 / D.R. HOWTON, R.H. DAVIS, J.C. NEVENZEL
J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 4970.

/ 47 / J.C. NEVENZEL, D.R. HOWTON
J. Org. Chem., 1958, 23, 933.

/ 48 / J.F. MEAD, D.R. HOWTON
J. Biol. Chem., 1957, 224, 841.
J. Biol. Chem., 1957, 229, 575.

/ 49 / W. STOFFEL, E. BIERWITH
Angew. Chem., 1962, 22, 905.

/ 50 / W. STOFFEL
Ann., 1964, 673, 26.

/ 51 / W. STOFFEL, SCHIEFFER, R. DITZER
Z. Physiol. Chem., 1965, 345, 52.
Chem. Titles, 1966, 16, 150.

/ 52 / Y.L. MARCEL, R. HOLMAN
Chem. and Physics of Lipids, 1968, 2, 173.

/ 53 / K. AHMAD, F.M. BUMPUS, F.M. STRONG
J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 3391.

/ 54 / E. KLENK, H. PFLUEGER
Z. Physiol. Chem., 1964, 336, 20.

/ 55 / L. PICHAT, J.P. GUERMONT, J.C. LEVRON
Proceedings of the Second International Conference on the preparation and storage of labelled compounds, Bruxelles, Dec. 1966.
Publication Euratom Bruxelles, Eur., 1968, 3746, 181.

/ 56 / H.K. MANGOLD, H. SCHLENK
J. Biol. Chem., 1957, 229, 731.

/ 57 / K. BERNHARD, M. ROTHLIN, J.P. VUILLEMEUNIER, R. WYSS
Helv. Chim. Acta, 1958, 41, 1017.

/ 58 / R.B. DAVIS, D.H. SCHREIBER
J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 1965.

/ 59 / R.A. RAPHAEL, F. SONDHEIMER
J. Chem. Soc., 1950, 2100.

/ 60 / TCHAO YIN LAI
Bull. Soc. Chim., 1933, 53, 1533.

/ 61 / GRIGNARD, LAPEYRE
Bull. Soc. Chim., 1928, 43, 141.
C.R. Acad. Sci., 1931, 192, 250.

/ 62 / W.J. GENSLER, G.R. THOMAS
J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 4601.

/ 63 / J.P. DANERY, D.B. KILLIAN, J.A. NIEUWLAND
J. Amer. Chem. Soc., 1936, 58, 611.

/ 64 / H.M. WALBORSKY, R.H. DAVIS, D.R. HOWTON
J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 2590.

/ 65 / J.M. OSBOND, P.G. PHILPOTT, J.C. WICKENS
J. Chem. Soc., 1961, 2779.

/ 66 / D.E. AMES, P.J. ISLIP
J. Chem. Soc., 1961, 4409.

/ 67 / M. de GAUDEMARIS, P. ARNAUD
Bull. Soc. Chim., 1962, 315.

/ 68 / LESPIEAU, JOURNAUD
Bull. Soc. Chim., 1931, 49, 423.

/ 69 / S.S. NIGAM, B.C.L. WEEDON
J. Chem. Soc., 1956, 4049.

/ 70 / J.M. OSBOND
Proc. Chem. Soc., 1960, 221.

/ 71 / R. PAUL
Bull. Soc. Chim., 1934, 5, 973.

/ 72 / G. FORREST-WOODS, D.N. KRAMER
J. Amer. Chem. Soc., 1947, 69, 2246.

/ 73 / HENBEST, JONES, WALLS
J. Chem. Soc., 1950, 3646.

/ 74 / R. BURWELL
Chem. Rev., 1957, 57, 899.

/ 75 / R. HEILMANN, G. de GAUDEMARIS, P. ARNAUD
Bull. Soc. Chim., 1957, 119.

/ 76 / L. RUZICKA, P. MULLER
Helv. Chim. Acta, 1939, 22, 755.

/ 77 / B.B. ELSNER, P.F.M. PAUL
J. Chem. Soc., 1953, 3157.

/ 78 / D.J. CRAM, N.L. ALLINGER
J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 2523.

/ 79 / B.W. BAKER, R.P. LINSTEAD, B.C.L. WEEDON
J. Chem. Soc., 1955, 2218.

/ 80 / H. LINDLAR
Helv. Chim. Acta, 1952, 35, 446.

/ 81 / R.A. STEIN, V. SLAWSON
J. of Chron., 1966, 25, 204.

/ 82 / H.C. BROWN, G. ZWEIFEL
J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 1512.
J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 1241 et 3834.

/ 83 / P.L. NICHOLS, R.W. RIEMENSCHNEIDER, S.F. HERB
J. Amer. Oil Chemists' Soc., 1950, 27, 329.

/ 84 / C. NAVARRA
Rev. Fis., 1958, 10, 1.

/ 85 / Mc CUTCHEON, CRAWFORD, WELSH
Oil and Soap, 1941, 18.

/ 86 / S. SPARREBOOM
Koninkl. Ned. Akad. Wetenschap. Proc. (ser. B), 1956, 59, 472.

/ 87 / J.M. PURCELLE, S.G. MORRIS, H. SUSI
Anal. Chem., 1966, 38, 588.

/ 88 / G.R. JAMIESON, E.H. REID
J. Chromatog., 1965, 20, 232.

/ 89 / VOGEL
"Pract. Org. Chem.", Longmans, Green and C° Ed., London, 1948, 279.

/ 90 / E. MOSETTIG, R. MOZINGO
"Org. Reactions", J. Wiley and Sons, New York, 1948, vol. 4, 368.

/ 91 / V.C. SEREKA, C.S. MARVEL
J. Amer. Chem. Soc., 1933, 55, 346.

/ 92 / D.A. LYTTLE, E.H. JENSEN, W.A. STRUCK
Anal. Chem., 1952, 24, 1843.

/ 93 / H.C. BROWN, E.J. MEAD, B.C. SUBBA-RAO
J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 6209.

/ 94 / R.S. TIPSON
J. Org. Chem., 1944, 9, 235.

/ 95 / J. CASON, J.S. CORREIA
J. Org. Chem., 1961, 26, 3645.

/ 96 / P. MESNARD, B. GIBIRILA, M. BERTUCAT
C.R. Acad. Sci., 1963, 2999.

/ 97 / A. MARSZAK-FLEURY
Ann. Chim., 1958, 3, 656.

/ 98 / O.A. PRIB, M.S. MALINOVSKII
Zh. Obshch. Khim., 1963, 33, 653.

/ 99 / P. LAUGER, M. PROST, R. CHARLIER
Helv. Chem. Acta, 1959, 42, 2379.

/ 100 / P. CHAUTEMPS, J.L. PIERRE, P. ARNAUD
C.R. Acad. Sci., 1968, 266, 622.

/ 101 / A.K. COLTER, R.D. JOHNSON
J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3289.

/ 102 / A. FREIMAN, S. SODGEN
J. Chem. Soc., 1928, 267.

/ 103 / H. BREDERECK, A. WAGNER, H. BECK, R.J. KLEIN
Chem. Ber., 1960, 93, 2736.

/ 104 / J.F. NORMANT
Synthesis, 1972, 2, 63.

/ 105 / F. LYNEN
Federation Proc., 1953, 12, 683.
Harvey Lectures, 1954, 48, 210.

/ 106 / D. KLAMANN
Ann., 1953, 583, 63.

/ 107 / F. DRAHOWZAL, D. KLAMANN
Monatsh., 1951, 82, 452.

/ 108 / D. KLAMANN, F. DRAHOWZAL
Monatsh., 1952, 83, 154.

/ 109 / B.L. EMLING
J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 4702.

/ 110 / H.O. HOUSE, B.A. TEFERTILLER, C.G. PITT
J. Org. Chem., 1966, 31, 1073.

/ 111 / J.H. BREWSTER, E.L. ELIEL
"Org. Reactions", J. Wiley and Sons, New York, 1953,
vol. VII, 102.

/ 112 / F. KRÖHNKE
Angew. Chem., 1963, 75, 317.

/ 113 / V.N. SETKINA, D.N. KURSANOV
a) Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk., 1949, 190
C.A., 1949, 43, 6161.
b) Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk., 1951, 81
C.A., 1952, 46, 458.

/ 114 / V.N. SETKINA
Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk, 1950, 816
C.A., 1950, 44, 9337.

/ 115 / R. LUKES, J. JIZBA
Chem. Listy, 1958, 52, 1131 (C.A., 1958, 52, 17 259)
Chem. Listy, 1958, 52, 1126 (C.A., 1958, 52, 17 265).

/ 116 / E.K. MOSS
Diss. Abstracts, 1964, 24, 3546.

/ 117 / E.M. VAN DUZEE, H. ADKINS
J. Amer. Chem. Soc., 1935, 57, 147.

/ 118 / E.H. WHITE
J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 6008 et 6013.

/ 119 / M. RINK, R. LENHARD, H. JÄGER
J. of Chrom., 1969, 29, 397.

/ 120 / H. HOLNESS, W.R. STONE
Analyst, 1958, 83, 71.

/ 121 / J.T. CROSS
Analyst., 1965, 90, 315.

/ 122 / J. GASPARIČ, J. HANZLÍK
Coll. Czech. Chem. Comm., 1961, 26, 2954.

/ 123 / J.M. BREMMER, R.H. KENTEN
Biochem. J., 1951, 49, 651.

/ 124 / DANEHY, KILLIAN, NIEUWLAND
J. Amer. Chem. Soc., 1936, 58, 611.

/ 125 / ANZILOTTI, VOGT
J. Amer. Chem. Soc., 1939, 61, 572.

/ 126 / R.O. NORRIS, R.R. VOGT, G.F. HENNION
J. Amer. Chem. Soc., 1939, 61, 1460.

/ 127 / R.O. NORRIS, G.F. HENNION
J. Amer. Chem. Soc., 1940, 62, 449.

/ 128 / L.F. HATCH, W.E. BLANKENSTEIN, SHIM HSI CHU
J. Org. Chem., 1958, 23, 397.

/ 129 / GRIGNARD, TCHEOUFAKI
Bull. Soc. Chim., 1928, 42.

/ 130 / KHARASCH, LAMBERT, URRY
J. Org. Chem., 1945, 10, 298.

/ 131 / L.I. ZAKHARKIN
Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Klim. Nauk, 1958, 7, 846.

/ 132 / JULIA, SURZUR
Bull. Soc. Chim., 1956, 1615.

/ 133 / C.M. SUTER
"The Organic Chemistry of Sulfur"
J. Wiley and Sons, New York, 1944, 514.

/ 134 / F.L.M. PATTISON, J.E. MILLINGTON
Can. J. Chem., 1956, 34, 757.

/ 135 / W.D. EMMONS, A.F. FERRIS
J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 2257.

/ 136 / P.T. IZZO, S.R. SAFIR
J. Org. Chem., 1959, 24, 701.

/ 137 / H. FINKELSTEIN
Ber., 1910, 43, 1528.

/ 138 / L.D. BERGELSON, V.A. VAVER, V.Y. KOVTUN,
L.B. SENYAVINA et M.M. SHEMYAKIN
Zh. Obshch. Khim., 1962, 32, n° 6, 1802.

L.D. BERGELSON et M.M. SHEMYAKIN
Angew. Chem. Internal. Edit., 1964, 3, 250.

/ 139 / L. PICHAT, J.P. GUERMONT, J.C. LEVRON
Communication personnelle.

/ 140 / T.F. RUTLEDGE
J. Org. Chem., 1959, 24, 840.

/ 141 / E.J. COREY, C.U. KIM, R.H.K. CHEN, MAKOTO TAKEDA
J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 4395.

/ 142 / M. SCHWARZ, R.M. WATERS
Synthesis, 1972, 10, 567.

/ 143 / H. NORMANT
Angew. Chem., 1967, 79, 1029.
Angew. Chem. Internat. Edit., 1967, 6, 1046.